

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-297097

(43)Date of publication of application : 24.10.2000

(51)Int.Cl.

C07H 19/06
 A61K 48/00
 C07H 19/16
 C07H 21/00
 // A61K 31/712
 A61P 31/12
 A61P 35/00
 C12N 15/09

(21)Application number : 2000-034560

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 14.02.2000

(72)Inventor : KANEKO MASAKATSU
 MORITA KOJI
 IMANISHI TAKESHI

(30)Priority

Priority number : 11033863

Priority date : 12.02.1999

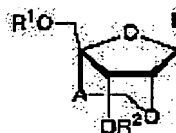
Priority country : JP

(54) NEW NUCLEOSIDE AND OLIGONUCLEOTIDE ANALOG

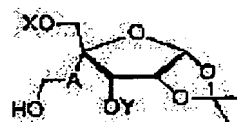
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having an intramolecular ether bond and useful for an antisense or antigene medicine, a primer for a detecting agent for a specific gene or for initiating the amplification and an intermediate for producing the primer.

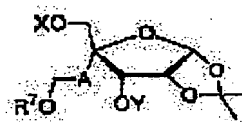
SOLUTION: This compound is represented by formula I [R1 and R2 are each H, a protecting group of OH, a (protected)phosphate group, P(R3)R4 [R3 and R4 are each a (protected)OH, a (protected)amino or the like]; A is a 1-4C alkylene; B is a (substituted)purin-9-yl or a (substituted)2-oxo-pyrimidin-1-yl, e.g. 5'-O-dimethoxytrityl -2'-O, 4'-C-ethylene-4 -N -benzoylcytidine-3' -O-(2- cyanoethyl N,N-diisopropyl) phosphoramidite. The compound represented by formula I is produced by a method, etc., for using, e.g. a compound represented by formula II (X and Y are each a protecting group) as a starting substance, passing the compound represented by formula II through a compound represented by formula III (R7 is a group capable of forming a leaving group), etc., and providing a compound represented by formula IV (B1 is purin-9-yl or the like).



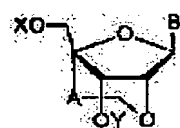
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

05.06.2001

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3420984

[Date of registration]

18.04.2003

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開 2000-297097

(P 2000-297097A)

(43) 公開日 平成12年10月24日 (2000. 10. 24)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 H	19/06	C 0 7 H	19/06
A 6 1 K	48/00	A 6 1 K	48/00
C 0 7 H	19/16	C 0 7 H	19/16
	21/00		21/00
// A 6 1 K	31/712	A 6 1 K	31/712
審査請求 未請求 請求項の数 1 3 O L		(全 4 6 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2000-34560 (P2000-34560)

(22) 出願日 平成12年2月14日 (2000. 2. 14)

(31) 優先権主張番号 特願平11-33863

(32) 優先日 平成11年2月12日 (1999. 2. 12)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 金子 正勝

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式
会社内

(72) 発明者 森田 浩司

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式
会社内

(72) 発明者 今西 武

奈良県奈良市千代ヶ丘2丁目2-18

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外2名)

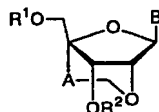
(54) 【発明の名称】 新規ヌクレオシド及びオリゴヌクレオチド類縁体

(57) 【要約】 (修正有)

で表わされる化合物およびその塩。

【課題】 安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン活性、又は、特定遺伝子の検出薬（プローブ）若しくは増幅開始のためのプライマーとして優れた活性を有する、新規オリゴヌクレオチド類縁体及びその製造中間体である新規ヌクレオシド類縁体を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I)



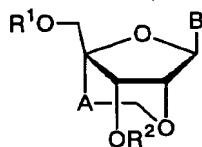
(1)

[R¹及びR²は、水素原子、水酸基の保護基、リン酸基、保護されたリン酸基又は-P (R³) R⁴ [式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水酸基、保護された水酸基、メルカプト基、保護されたメルカプト基などを示す] を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは、置換基を有していてもよいプリン-9-イル又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。]

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



(1)

〔式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、水酸基の保護基、リン酸基、保護されたリン酸基又は-P(R³)R⁴〔式中、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水酸基、保護された水酸基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基又は炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基を示す〕を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。〕で表わされる化合物及びその塩。

(α群)

水酸基、

保護された水酸基、

炭素数1乃至4個のアルコキシ基、

メルカプト基、

保護されたメルカプト基、

炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、

アミノ基、

保護されたアミノ基、

炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基、

炭素数1乃至4個のアルキル基、及び、

ハロゲン原子。

【請求項2】R¹が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、又は、シリル基である、請求項1に記載の化合物及びその塩。

【請求項3】R¹が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である、請求項1に記載の化合物及びその塩。

【請求項4】R²が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリ

ール基で置換されたメチル基、シリル基、ホスホロアミダイト基、ホスホニル基、リン酸基又は保護されたリン酸基である、請求項1乃至3の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

【請求項5】R²が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、-P(OC₂H₄CN)(NCH(CH₃)₂)、-P(OCH₃)(NCH(CH₃)₂)、ホスホニル基、又は、2-クロロフェニル若しくは4-クロロフェニルリン酸基である、請求項1乃至3の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

【請求項6】Aが、メチレン基である、請求項1乃至5の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

【請求項7】Bが、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル(すなわち、シトシニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル(すなわち、ウラシニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル(すなわち、チミニル)、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル(すなわち、5-メチルシトシニル)基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である、請求項1乃至6の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

【請求項8】Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシブリン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基である、請求項1乃至6の何れか1項に記載の化合物及びその塩。

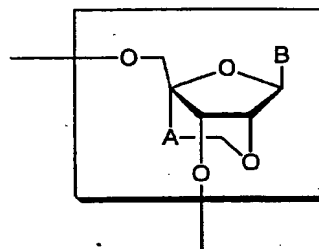
【請求項9】下記群から選択される化合物及びその塩；
2'-O, 4'-C-エチレングアノシン、2'-O, 4'-C-エチレンアデノシン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト
2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、2'-O, 4'-C-エチレン5-メチルウリジン、2'-O, 4'-C-エチレンシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルシチジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト、及び、

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト。

【請求項10】下記一般式(2)

【化2】



(2)

[式中、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。]で表わされる構造を1又は2以上含有するオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学的許容される塩。

(α群)

水酸基、
保護された水酸基、
炭素数1乃至4個のアルコキシ基、
メルカプト基、
保護されたメルカプト基、
炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、
アミノ基、
保護されたアミノ基、
炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基、
炭素数1乃至4個のアルキル基、及び、
ハロゲン原子。

【請求項11】Aがメチレン基である請求項10記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学的許容される塩。

【請求項12】Bが、Bが、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、ア

ミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2,6-ジメトキシプリン-9-イル、2,6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル（すなわち、ウラシニル）、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル（すなわち、5-メチルシトシニル）基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基である、請求項10乃至11の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。

【請求項13】Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基である請求項10乃至11の何れか1項に記載のオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン活性、又は、特定遺伝子の検出薬（プローブ）若しくは増幅開始の為にプライマーとして優れた活性を有する、新規オリゴヌクレオチド類縁体及びその製造中間体である新規ヌクレオシド類縁体に関する。

【0002】

【従来の技術】優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な、オリゴヌクレオチド類縁体は、有用な医薬として期待され、又、DNA又はmRNAとの安定な相補鎖形成能が高いオリゴヌクレオチド類縁体は、特定遺伝子の検出薬又は増幅開始の為にプライマーとして有用である。

【0003】これに対し、天然型オリゴヌクレオチドは、血液中や細胞内に存在する各種ヌクレアーゼによ

り、速やかに分解されてしまうことが知られている。

又、天然型オリゴヌクレオチドは、相補的塩基配列との親和性による制限で、特定遺伝子の検出薬又は増幅開始の為にプライマーとしては、十分な感度を持たない場合もあった。

【0004】これらの欠点を克服すべく、種々の非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体が製造され、それらを医薬又は特定遺伝子の検出薬等として、開発する試みがなされている。すなわち、例えば、オリゴヌクレオチドのホスホジエステル結合内のリン原子と結合する酸素原子を硫黄原子に置換したもの、該酸素原子をメチル基に置換したもの、該酸素原子をホウ素原子に置換したもの、オリゴヌクレオチドの糖部分や塩基部分を化学修飾したもの等が知られている。例えば、ISIS社は、ヒトサイトメガロウイルス性網膜炎の治療薬として、チオエート型オリゴヌクレオチドであるISIS2922 (Vitravene)を開発し、米国で販売している。

【0005】しかしながら、上記の非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体における、アンチセンス又はアンチジーン活性の強さ、すなわち、DNA又はmRNAとの安定な相補鎖形成能や、各種ヌクレアーゼに対する安定性、生体内の各種蛋白質と非特異的に結合することによる副作用の発現等を考慮すると、さらに優れた生体内での安定性を有し、副作用の発現の少なく、かつ、相補鎖形成能の高い非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体が望まれていた。

【0006】

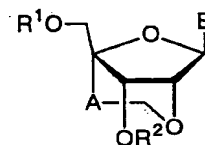
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、生体内で安定で、副作用の発現の少ない非天然型のオリゴヌクレオチド類縁体につき、永年に亘り、鋭意研究を行なった。その結果、分子内エーテル結合を有するオリゴヌクレオチド類縁体及びヌクレオシド類縁体が、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン医薬、特定遺伝子の検出薬（プローブ）又は増幅開始の為にプライマー及びその製造中間体として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の新規ヌクレオシド類縁体は一般式(1)

【0008】

【化3】



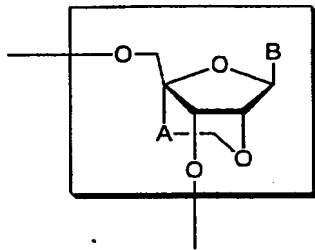
(1)

【式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、

水酸基の保護基、リン酸基、保護されたリン酸基又は—P(R³)R⁴〔式中、R³及びR⁴は、同一又は異なつて、水酸基、保護された水酸基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、アミノ基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基又は炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基を示す〕を示し、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。〕で表わされる化合物及びその塩であり、本発明のヌクレオチド類縁体は一般式(2)

【0009】

【化4】



(2)

〔式中、Aは、炭素数1乃至4個のアルキレン基を示し、Bは、プリン-9-イル基、2-オキソ-ピリミジン-1-イル基又は下記α群から選択される置換基を有する置換プリン-9-イル基若しくは置換2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示す。〕で表わされる構造を1又は2以上有するオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学的許容される塩である。

(α群) 水酸基、保護された水酸基、炭素数1乃至4個のアルコキシ基、メルカプト基、保護されたメルカプト基、炭素数1乃至4個のアルキルチオ基、アミノ基、保護されたアミノ基、炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基、炭素数1乃至4個のアルキル基、及び、ハロゲン原子。

【0010】上記一般式(1)又は(2)中、Aの「炭素数1乃至4個のアルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基をあげることができ、好適には、メチレン基である。

【0011】上記一般式(1)又は(2)中、R¹及びR²の「水酸基の保護基」、並びにR³及びR⁴又はα群の「保護された水酸基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法又は人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し得る保護基のことをいい、そのような保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバ

レリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイクサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基のような「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブプロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基のような「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブプロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基のような「シリル基」；メトキシメチル、1,1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような「低級アルコキシメチル基」；2

ーメトキシエトキシメチルのような「低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基」；2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)-メチルのような「ハロゲン低級アルコキシメチル」；1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような「低級アルコキシ化エチル基」；2, 2, 2-トリクロロエチルのような「ハロゲン化エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されているもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、 R^1 及び R^2 の「水酸基の保護基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」、「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「シリル基」であり、さらに、好適には、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンゾイル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又は*tert*-ブチルジフェニルシリル基であり、 R^3 及び R^4 又は α 群の「保護された水酸基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

【0012】上記一般式(1)中、 R^1 及び R^2 の「保護されたリン酸基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解及び光分解のような化学的方法又は人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し得る保護基のことをいい、そのような保護基としては、例えば、メチ

ル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような「低級アルキル基」；2-シアノエチル、2-シアノ-1, 1-ジメチルエチルのような「シアノ化低級アルキル基」；2-メチルジフェニルシリルエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-トリフェニルシリルエチルのような「シリル基で置換されたエチル基」；2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリプロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ジメチルエチルのような「ハロゲン化低級アルキル基」；エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような「低級アルケニル基」；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチルのような「シクロアルキル基」；2-シアノブテニルのような「シアノ化低級アルケニル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、インデニルメチル、フェナンスレニルメチル、アントラセニルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチル

ベンチル、4-ナフチルベンチル、5-ナフチルベンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルのような「アラルキル基」；4-クロロベンジル、2-(4-ニトロフェニル)エチル、o-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2, 4-ジニトロベンジル、4-クロロ-2-ニトロベンジルのような「ニトロ基、ハロゲン原子でアリール環が置換されたアラルキル基」；フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような「アリール基」；2-メチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2-プロモフェニル、4-ニトロフェニル、4-クロロ-2-ニトロフェニルのような「低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基で置換されたアリール基」を挙げる事ができ、好適には、「低級アルキル基」、「シアノ基で置換された低級アルキル基」、「アラルキル基」又は「ニトロ基、ハロゲン原子でアリール環が置換されたアラルキル基」であり、さらに好適には、2-シアノエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基又はベンジル基である。

【0013】上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ又はtert-ブトキシをあげることができ、好適には、メトキシ又はエトキシ基である。

【0014】上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「保護されたメルカプト基」の保護基としては、例えば、上記水酸基の保護基としてあげたものの他、メチルチオ、エチルチオ、tert-ブチルチオのようなアルキルチオ基、ベンジルチオのようなアリールチオ基等の「ジスルフィドを形成する基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに、好適には、ベンゾイル基である。

【0015】上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、tert-ブチルチオをあげることができ、好適には、メチルチオ又はエチルチオ基である。

【0016】上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「保護されたアミノ基」の保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレ

リル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイクサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジボイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-プロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

【0017】上記一般式(1)又は(2)中、 R^3 及び R^4 又は α 群の「炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されたアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エ

チルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(s-ブチル)アミノ、ジ(tert-ブチル)アミノをあげることができ、好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはジイソプロピルアミノ基である。

【0018】上記一般式(1)中、R³及びR⁴の「炭素数1乃至5個のシアノアルコキシ基」とは、上記「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」にシアノ基が置換した基をいい、その様な基としては、例えば、例えば、シアノメトキシ、2-シアノエトキシ、3-シアノプロポキシ、4-シアノブトキシ、3-シアノ-2メチルプロポキシ、又は1-シアノメチル-1, 1-ジメチルメトキシをあげることができ、好適には、2-シアノエトキシ基である。

【0019】上記一般式(1)又は(2)中、α群の「炭素数1乃至4個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチルをあげることができ、好適には、メチル又はエチル基である。

【0020】上記一般式(1)又は(2)中、α群の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をあげることができ、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

【0021】上記一般式(1)又は(2)中、Bの「プリン-9-イル基」及び「置換プリン-9-イル基」全体で、好適な基は、6-アミノプリン-9-イル(すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブromoプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブromoプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル(すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル又は6-メルカプトプリン-9-イル基であり、さらに好適には、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル又はグアニル基である。

【0022】上記一般式(1)又は(2)中、Bの「2

ーオキソ-ビリミジン-1-イル基」及び「置換2-オキソ-ビリミジン-1-イル基」全体で、好適な基は、2-オキソ-4-アミノ-ビリミジン-1-イル(すなわち、シトニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ビリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ビリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ビリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ビリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ビリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ビリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ビリミジン-1-イル(すなわち、ウラニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルビリミジン-1-イル(すなわち、チミル)又は4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ビリミジン-1-イル(すなわち、5-メチルシトニル)基であり、さらに好適には、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ビリミジン-1-イル、シトニル、チミル、ウラニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-5-メチル-ビリミジン-1-イル、又は5-メチルシトニル基である。

【0023】「ヌクレオシド類縁体」とは、プリン又はビリミジン塩基と糖が結合した「ヌクレオシド」のうち、非天然型のものを言う。

【0024】「オリゴヌクレオチド類縁体」とは、同一又は異なる上記「ヌクレオシド」がリン酸ジエステル結合で2乃至50個結合した「オリゴヌクレオチド」の非天然型誘導体をいい、そのような類縁体としては、好適には、糖部分が修飾された糖誘導体；リン酸ジエステル結合部分がチオエート化されたチオエート誘導体；末端のリン酸部分がエステル化されたエステル体；プリン塩基上のアミノ基がアミド化されたアミド体を挙げることができ、さらに好適には、糖部分が修飾された糖誘導体及びリン酸ジエステル結合部分がチオエート化されたチオエート誘導体を挙げる事が出来る。

【0025】「その塩」とは、本発明の化合物(1)は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等

のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0026】「その薬理上許容される塩」とは、本発明の修飾オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド類縁体は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、テオクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン原子化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0027】本発明の化合物(1)及びその塩のうち、好適な化合物としては、(1) R¹が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、又は、シリル基である化合物及びその塩、(2) R¹が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジメトキシトリチル基、モノメトキシトリチル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である化合物及びその塩、(3) R²が、水素原子、脂

肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、シリル基、ホスホロアミダイト基、ホスホニル基、リン酸基又は保護されたリン酸基である化合物及びその塩、

(4) R²が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、-P(OC₂H₄CN)(NCH(CH₃)₂)、-P(OC₃H₇)(NCH(CH₃)₂)、ホスホニル基、又は、2-クロロフェニル若しくは4-クロロフェニルリン酸基である化合物及びその塩、(5) Aが、メチレン基である化合物及びその塩、(6) Bが、6-アミノプリン-9-イル（すなわち、アデニル）、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-プロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-プロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニル）、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプトピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシピリミジン-1-イル（すなわち、ウラシニル）、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）、4-アミノ-5-メチル-2-オキソピリミジン-1-イル（すなわち、5-メチルシトシニル）基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソピリミジン-1-イル基である化合物及びその塩、(7) Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4

ーベンゾイルアミノピリミジン-1-イル、5-メチルシチニル、ウラシニル又はチミニル基である化合物及びその塩をあげることができる。

【0028】又、上記(1)乃至(2)、(3)乃至(4)又は(6)乃至(7)は、番号が大きくなるに従って、より好適な化合物を示し、一般式(1)において、R¹を(1)乃至(2)から任意に選択し、R²を(3)乃至(4)から任意に選択し、Aを(5)から任意に選択し、Bを(6)乃至(7)から任意に選択し、又、これらを任意に組み合わせて得られた化合物およびその塩も好適であり、特に好適には、下記群から選択される化合物及びその塩である。

(化合物群) 2'-O, 4'-C-エチレングアノシン、2'-O, 4'-C-エチレンアデノシン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン、2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-

(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト 2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、2'-O, 4'-C-エチレン5-メチルウリジン、2'-O, 4'-C-エチレンシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルシチジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチ

レン-5-メチルウリジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト、及び、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト。

10 【0029】本発明の一般式(2)で表される構造を1又は2以上含有するオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩のうち、好適なものとしては、

(8) Aが、メチレン基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩、(9) Bが、6-アミノプリン-9-イル (すなわち、アデニル)、アミノ基が保護された6-アミノプリン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル (すなわち、グアニル)、アミノ基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、アミノ基及び水酸基が保護された2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル (すなわち、シチニル)、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、アミノ基が保護された2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-ピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-ピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-ヒドロキシ-ピリミジン-1-イル (すなわち、ウラシニル)、2-オキソ-4-ヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル (すなわち、チミニル)、4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル (すなわち、5-メチルシチニル) 基又はアミノ基が保護された4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-ピリミジン-1-イル基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩、(10) Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシブ

リン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、シトシニル、2-オキソ-5-メチル-4-ベンゾイルアミノ-ピリミジン-1-イル、5-メチルシトシニル、ウラシニル又はチミニル基であるオリゴヌクレオチド類縁体及びその薬理学上許容される塩をあげることができる。

【0030】又、上記(9)乃至(10)は、番号が大きくなるに従って、より好適なオリゴヌクレオチド類縁体を示し、一般式(2)において、Aを(8)から任意に選択し、Bを(9)乃至(10)から任意に選択し、又、これらを任意に組み合わせて得られたオリゴヌクレオチド類縁体およびその薬理学上許容される塩も好適である。

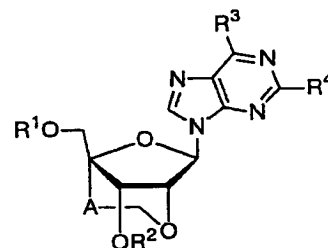
【0031】本発明の上記式(1)の化合物に包含される、具体的な化合物を表1及び表2に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

【0032】表1及び表2において、Meは、メチル基を示し、Bnは、ベンジル基を示し、Bzは、ベンゾイル基を示し、PMBは、p-メトキシベンジル基を示し、Trは、トリフェニルメチル基を示し、MMTrは、4-メトキシトリフェニルメチル(モノメトキシトリチル)基を示し、DMTrは、4,4'-ジメトキシ

トリフェニルメチル(ジメトキシトリチル)基を示し、TMTTrは、4,4',4'-トリメトキシトリフェニルメチル(トリメトキシトリチル)基を示し、TMSは、トリメチルシリル基を示し、TBDMSは、tert-ブチルジメチルシリル基を示し、TBDPSは、tert-ブチルジフェニルシリル基を示し、TIPSは、トリイソプロピルシリル基を示す。

【0033】

【化5】



(1')

20 【0034】

【表1】

例示

化合物

番号	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	CH ₂	H	H	H	H
1-2	CH ₂	H	H	H	NH ₂
1-3	CH ₂	H	H	H	OH
1-4	CH ₂	H	H	OH	H
1-5	CH ₂	H	H	OH	NH ₂
1-6	CH ₂	H	H	OH	OH
1-7	CH ₂	H	H	NH ₂	H
1-8	CH ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
1-9	CH ₂	H	H	NH ₂	Cl
1-10	CH ₂	H	H	NH ₂	F
1-11	CH ₂	H	H	NH ₂	Br
1-12	CH ₂	H	H	NH ₂	OH
1-13	CH ₂	H	H	OMe	H
1-14	CH ₂	H	H	OMe	OMe
1-15	CH ₂	H	H	OMe	NH ₂
1-16	CH ₂	H	H	Cl	H
1-17	CH ₂	H	H	Br	H
1-18	CH ₂	H	H	F	H
1-19	CH ₂	H	H	Cl	Cl
1-20	CH ₂	H	H	SH	H
1-21	CH ₂	Bn	H	NHBz	H
1-22	CH ₂	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-23	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H

21				22
1-24	CH ₂	Bn	Bn	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-25	CH ₂	PMB	H	NHBz H
1-26	CH ₂	PMB	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-27	CH ₂	PMB	PMB	NHBz H
1-28	CH ₂	PMB	PMB	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-29	CH ₂	Tr	H	NHBz H
1-30	CH ₂	MMTr	H	NHBz H
1-31	CH ₂	DMTr	H	NHBz H
1-32	CH ₂	TMTTr	H	NHBz H
1-33	CH ₂	Tr	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-34	CH ₂	MMTr	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-35	CH ₂	DMTr	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-36	CH ₂	TMTTr	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-37	CH ₂	TMS	H	NHBz H
1-38	CH ₂	TBDMS	H	NHBz H
1-39	CH ₂	TBDPS	H	NHBz H
1-40	CH ₂	TIPS	H	NHBz H
1-41	CH ₂	TMS	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-42	CH ₂	TBDMS	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-43	CH ₂	TBDPS	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-44	CH ₂	TIPS	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-45	(CH ₂) ₂	H	H	H H
1-46	(CH ₂) ₂	H	H	H NH ₂
1-47	(CH ₂) ₂	H	H	H OH
1-48	(CH ₂) ₂	H	H	OH H
1-49	(CH ₂) ₂	H	H	OH NH ₂
1-50	(CH ₂) ₂	H	H	OH OH
1-51	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ H
1-52	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ NH ₂
1-53	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ Cl
1-54	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ F
1-55	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ Br
1-56	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ OH
1-57	(CH ₂) ₂	H	H	OMe H
1-58	(CH ₂) ₂	H	H	OMe OMe
1-59	(CH ₂) ₂	H	H	OMe NH ₂
1-60	(CH ₂) ₂	H	H	Cl H
1-61	(CH ₂) ₂	H	H	Br H
1-62	(CH ₂) ₂	H	H	F H
1-63	(CH ₂) ₂	H	H	Cl Cl
1-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH H
1-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz H
1-66	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-67	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz H
1-68	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-69	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz H
1-70	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-71	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz H
1-72	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH N ⁺ HCOCH(CH ₃) ₂
1-73	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz H

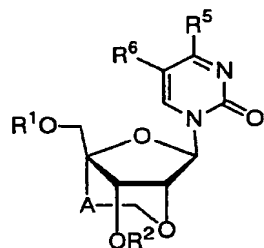
23				24
1-74	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz H
1-75	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz H
1-76	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz H
1-77	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-78	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-79	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-80	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-81	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz H
1-82	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz H
1-83	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz H
1-84	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz H
1-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-89	(CH ₂) ₃	H	H	H H
1-90	(CH ₂) ₃	H	H	H NH ₂
1-91	(CH ₂) ₃	H	H	H OH
1-92	(CH ₂) ₃	H	H	OH H
1-93	(CH ₂) ₃	H	H	OH NH ₂
1-94	(CH ₂) ₃	H	H	OH OH
1-95	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ H
1-96	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ NH ₂
1-97	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ Cl
1-98	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ F
1-99	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ Br
1-100	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂ OH
1-101	(CH ₂) ₃	H	H	OMe H
1-102	(CH ₂) ₃	H	H	OMe OMe
1-103	(CH ₂) ₃	H	H	OMe NH ₂
1-104	(CH ₂) ₃	H	H	Cl H
1-105	(CH ₂) ₃	H	H	Br H
1-106	(CH ₂) ₃	H	H	F H
1-107	(CH ₂) ₃	H	H	Cl Cl
1-108	(CH ₂) ₃	H	H	SH H
1-109	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz H
1-110	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-111	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz H
1-112	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-113	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz H
1-114	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-115	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz H
1-116	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-117	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz H
1-118	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz H
1-119	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz H
1-120	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz H
1-121	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-122	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂
1-123	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH NHCCH(CH ₃) ₂

25				26
1-124	(CH ₂) ₃	TMTTr	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-125	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz H
1-126	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz H
1-127	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz H
1-128	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz H
1-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-133	(CH ₂) ₄	H	H	H H
1-134	(CH ₂) ₄	H	H	H NH ₂
1-135	(CH ₂) ₄	H	H	H OH
1-136	(CH ₂) ₄	H	H	OH H
1-137	(CH ₂) ₄	H	H	OH NH ₂
1-138	(CH ₂) ₄	H	H	OH OH
1-139	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ H
1-140	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ NH ₂
1-141	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ Cl
1-142	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ F
1-143	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ Br
1-144	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂ OH
1-145	(CH ₂) ₄	H	H	OMe H
1-146	(CH ₂) ₄	H	H	OMe OMe
1-147	(CH ₂) ₄	H	H	OMe NH ₂
1-148	(CH ₂) ₄	H	H	Cl H
1-149	(CH ₂) ₄	H	H	Br H
1-150	(CH ₂) ₄	H	H	F H
1-151	(CH ₂) ₄	H	H	Cl Cl
1-152	(CH ₂) ₄	H	H	SH H
1-153	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz H
1-154	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-155	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz H
1-156	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-157	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz H
1-158	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-159	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz H
1-160	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-161	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz H
1-162	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz H
1-163	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz H
1-164	(CH ₂) ₄	TMTTr	H	NHBz H
1-165	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-166	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-167	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-168	(CH ₂) ₄	TMTTr	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂
1-169	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz H
1-170	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz H
1-171	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz H
1-172	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz H
1-173	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH N HCOCH (CH ₃) ₂

27				28
1-174	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-175	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-176	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-177	CH ₂	H	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-178	CH ₂	H	H	NHBz H
1-179	(CH ₂) ₂	H	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-180	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz H
1-181	(CH ₂) ₃	H	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-182	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz H
1-183	(CH ₂) ₄	H	H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-184	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz H
1-185	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-186	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
1-187	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-188	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
1-189	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-190	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
1-191	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-192	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
1-193	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-194	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz H
1-195	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-196	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz H
1-197	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-198	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz H
1-199	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-200	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz H
1-201	CH ₂	DMTr	P(O)(OH)H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-202	CH ₂	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz H
1-203	(CH ₂) ₂	DMTr	P(O)(OH)H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-204	(CH ₂) ₂	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz H
1-205	(CH ₂) ₃	DMTr	P(O)(OH)H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-206	(CH ₂) ₃	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz H
1-207	(CH ₂) ₄	DMTr	P(O)(OH)H	OH NHCOCH(CH ₃) ₂
1-208	(CH ₂) ₄	DMTr	P(O)(OH)H	NHBz H

【0035】

【化6】



(1'')

【0036】

【表2】

40

50

例 示

化合物

番 号	A	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶
2-1	CH ₂	H	H	OH	H
2-2	CH ₂	H	H	OH	CH ₃
2-3	CH ₂	H	H	NH ₂	H
2-4	CH ₂	H	H	NH ₂	CH ₃
2-5	CH ₂	H	H	NH ₂	F
2-6	CH ₂	H	H	Cl	H
2-7	CH ₂	H	H	OMe	H
2-8	CH ₂	H	H	SH	H
2-9	CH ₂	Bn	H	OH	H
2-10	CH ₂	Bn	Bn	OH	H
2-11	CH ₂	PMB	H	OH	H
2-12	CH ₂	PMB	PMB	OH	H
2-13	CH ₂	Tr	H	OH	H
2-14	CH ₂	MMTr	H	OH	H
2-15	CH ₂	DMTr	H	OH	H
2-16	CH ₂	TMTr	H	OH	H
2-17	CH ₂	TMS	H	OH	H
2-18	CH ₂	TBDMS	H	OH	H
2-19	CH ₂	TBDPS	H	OH	H
2-20	CH ₂	TIPS	H	OH	H
2-21	CH ₂	Bn	H	OH	CH ₃
2-22	CH ₂	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-23	CH ₂	PMB	H	OH	CH ₃
2-24	CH ₂	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-25	CH ₂	Tr	H	OH	CH ₃
2-26	CH ₂	MMTr	H	OH	CH ₃
2-27	CH ₂	DMTr	H	OH	CH ₃
2-28	CH ₂	TMTr	H	OH	CH ₃
2-29	CH ₂	TMS	H	OH	CH ₃
2-30	CH ₂	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-31	CH ₂	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-32	CH ₂	TIPS	H	OH	CH ₃
2-33	CH ₂	Bn	H	NHBz	H
2-34	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H
2-35	CH ₂	PMB	H	NHBz	H
2-36	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	H
2-37	CH ₂	Tr	H	NHBz	H
2-38	CH ₂	MMTr	H	NHBz	H
2-39	CH ₂	DMTr	H	NHBz	H
2-40	CH ₂	TMTr	H	NHBz	H
2-41	CH ₂	TMS	H	NHBz	H
2-42	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	H
2-43	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	H
2-44	CH ₂	TIPS	H	NHBz	H
2-45	CH ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃

31				32
2-46	CH ₂	Bn	Bn	NHBz CH ₃
2-47	CH ₂	PMB	H	NHBz CH ₃
2-48	CH ₂	PMB	PMB	NHBz CH ₃
2-49	CH ₂	Tr	H	NHBz CH ₃
2-50	CH ₂	MMTr	H	NHBz CH ₃
2-51	CH ₂	DMTr	H	NHBz CH ₃
2-52	CH ₂	TMTTr	H	NHBz CH ₃
2-53	CH ₂	TMS	H	NHBz CH ₃
2-54	CH ₂	TBDMS	H	NHBz CH ₃
2-55	CH ₂	TBDPS	H	NHBz CH ₃
2-56	CH ₂	TIPS	H	NHBz CH ₃
2-57	(CH ₂) ₂	H	H	OH H
2-58	(CH ₂) ₂	H	H	OH CH ₃
2-59	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ H
2-60	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ CH ₃
2-61	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂ F
2-62	(CH ₂) ₂	H	H	Cl H
2-63	(CH ₂) ₂	H	H	OMe H
2-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH H
2-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH H
2-66	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH H
2-67	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH H
2-68	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH H
2-69	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH H
2-70	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH H
2-71	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH H
2-72	(CH ₂) ₂	TMTTr	H	OH H
2-73	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH H
2-74	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH H
2-75	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH H
2-76	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH H
2-77	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH CH ₃
2-78	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH CH ₃
2-79	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH CH ₃
2-80	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH CH ₃
2-81	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH CH ₃
2-82	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH CH ₃
2-83	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH CH ₃
2-84	(CH ₂) ₂	TMTTr	H	OH CH ₃
2-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH CH ₃
2-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH CH ₃
2-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH CH ₃
2-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH CH ₃
2-89	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz H
2-90	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz H
2-91	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz H
2-92	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz H
2-93	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz H
2-94	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz H
2-95	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz H

33

34

2-96	(CH ₂) ₂	TMTTr	H	NHBz	H
2-97	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	H
2-98	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	H
2-99	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	H
2-100	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	H
2-101	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-102	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-103	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-104	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-105	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-106	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	CH ₃
2-107	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	CH ₃
2-108	(CH ₂) ₂	TMTTr	H	NHBz	CH ₃
2-109	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-110	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-111	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-112	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-113	(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
2-114	(CH ₂) ₃	H	H	OH	CH ₃
2-115	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	H
2-116	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	CH ₃
2-117	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	F
2-118	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	H
2-119	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	H
2-120	(CH ₂) ₃	H	H	SH	H
2-121	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	H
2-122	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	H
2-123	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	H
2-124	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	H
2-125	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	H
2-126	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	H
2-127	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	H
2-128	(CH ₂) ₃	TMTTr	H	OH	H
2-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	H
2-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	H
2-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	H
2-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	H
2-133	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	CH ₃
2-134	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-135	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	CH ₃
2-136	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-137	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	CH ₃
2-138	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	CH ₃
2-139	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	CH ₃
2-140	(CH ₂) ₃	TMTTr	H	OH	CH ₃
2-141	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	CH ₃
2-142	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-143	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-144	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	CH ₃
2-145	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	H

2-146	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	H
2-147	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	H
2-148	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	H
2-149	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	H
2-150	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	H
2-151	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	H
2-152	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	H
2-153	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	H
2-154	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	H
2-155	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	H
2-156	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	H
2-157	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-158	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-159	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-160	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-161	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-162	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	CH ₃
2-163	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	CH ₃
2-164	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	CH ₃
2-165	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-166	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-167	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-168	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-169	(CH ₂) ₄	H	H	OH	H
2-170	(CH ₂) ₄	H	H	OH	CH ₃
2-171	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	H
2-172	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	CH ₃
2-173	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	F
2-174	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	H
2-175	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	H
2-176	(CH ₂) ₄	H	H	SH	H
2-177	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	H
2-178	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	H
2-179	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	H
2-180	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	H
2-181	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	H
2-182	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	H
2-183	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	H
2-184	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH	H
2-185	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	H
2-186	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	H
2-187	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	H
2-188	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	H
2-189	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	CH ₃
2-190	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-191	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	CH ₃
2-192	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-193	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	CH ₃
2-194	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	CH ₃
2-195	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	CH ₃

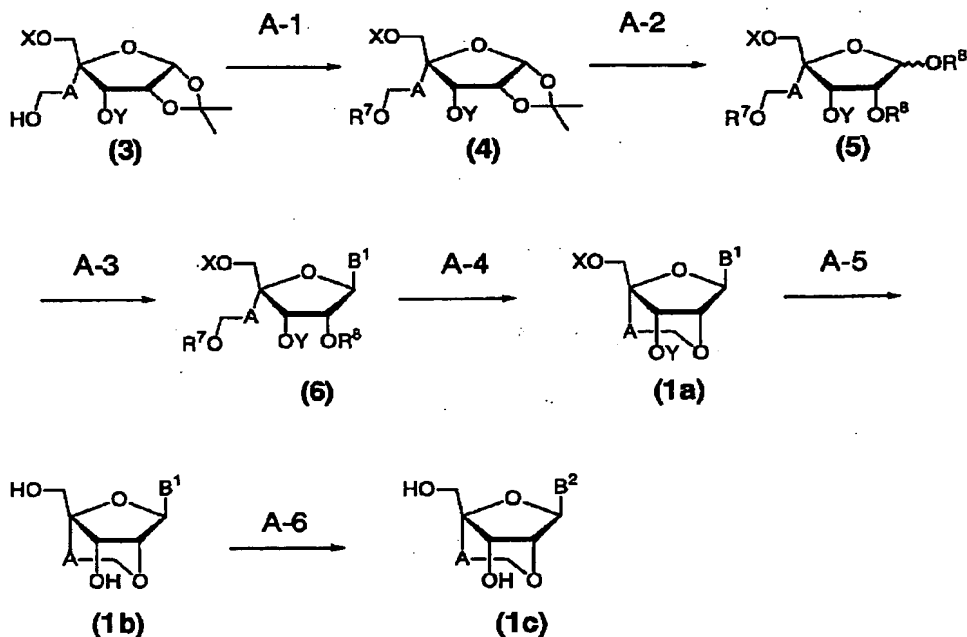
37				38
2-196	(CH ₂) ₄	TMT _r	H	OH CH ₃
2-197	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH CH ₃
2-198	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH CH ₃
2-199	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH CH ₃
2-200	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH CH ₃
2-201	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz H
2-202	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz H
2-203	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz H
2-204	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz H
2-205	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz H
2-206	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz H
2-207	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz H
2-208	(CH ₂) ₄	TMT _r	H	NHBz H
2-209	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz H
2-210	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz H
2-211	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz H
2-212	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz H
2-213	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz CH ₃
2-214	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz CH ₃
2-215	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz CH ₃
2-216	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz CH ₃
2-217	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz CH ₃
2-218	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz CH ₃
2-219	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz CH ₃
2-220	(CH ₂) ₄	TMT _r	H	NHBz CH ₃
2-221	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz CH ₃
2-222	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz CH ₃
2-223	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz CH ₃
2-224	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz CH ₃
2-225	CH ₂	H	H	NHBz H
2-226	CH ₂	H	H	NHBz CH ₃
2-227	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz H
2-228	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz CH ₃
2-229	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz H
2-230	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz CH ₃
2-231	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz H
2-232	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz CH ₃
2-233	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH H
2-234	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH CH ₃
2-235	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
2-236	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz CH ₃
2-237	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH H
2-238	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH CH ₃
2-239	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
2-240	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz CH ₃
2-241	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH H
2-242	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH CH ₃
2-243	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz H
2-244	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz CH ₃
2-245	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH H

39					40
2-246	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	OH	CH ₃
2-247	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	H
2-248	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OC ₂ H ₄ CN)	NHBz	CH ₃
2-249	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
2-250	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
2-251	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
2-252	CH ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
2-253	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
2-254	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
2-255	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
2-256	(CH ₂) ₂	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
2-257	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
2-258	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
2-259	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
2-260	(CH ₂) ₃	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃
2-261	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	H
2-262	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	OH	CH ₃
2-263	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	H
2-264	(CH ₂) ₄	DMTr	P(N(iPr) ₂)(OCH ₃)	NHBz	CH ₃

上記表1乃至2中、好適な化合物は、(1-5)、(1-7)、(1-23)、(1-24)、(1-31)、(1-35)、(1-39)、(1-43)、(1-49)、(1-51)、(1-67)、(1-68)、(1-75)、(1-79)、(1-83)、(1-87)、(1-93)、(1-95)、(1-111)、(1-112)、(1-119)、(1-123)、(1-127)、(1-131)、(1-137)、(1-139)、(1-155)、(1-156)、(1-163)、(1-167)、(1-171)、(1-175)、(1-177)、(1-178)、(1-185)、(1-186)、(1-193)、(1-194)、(1-201)、(1-202)、(2-1)、(2-2)、(2-3)、(2-4)、(2-10)、(2-15)、(2-19)、(2-22)、(2-27)、(2-31)、(2-34)、(2-39)、(2-43)、(2-46)、(2-51)、(2-55)、(2-57)、(2-58)、(2-59)、(2-60)、(2-66)、(2-71)、(2-75)、(2-78)、(2-83)、(2-87)、(2-90)、(2-95)、(2-99)、(2-102)、(2-107)、(2-111)、(2-113)、(2-114)、(2-115)、(2-116)、(2-122)、(2-127)、(2-131)、(2-134)、(2-139)、(2-143)、(2-146)、(2-151)、(2-155)、(2-158)、(2-163)、(2-167)、(2-169)、(2-170)、(2-171)、(2-172)、(2-178)、(2-183)、(2-187)、(2-190)、(2-195)、(2-199)、(2-202)、(2-207)、(2-211)、(2-214)、(2-219)、(2-223)、(2-225)、(2-226)、(2-233)、(2-234)、(2-235)又は(2-236)であり、さらに好適には、2'-O, 4'-C-エチレンジアノシン(1-5)、2'-O, 4'-C-エチレンジアデノシン(1-7)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(1-23)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン(1-24)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(1-31)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン(1-35)、2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン(1-177)、2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(1-178)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト(1-185)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト(1-186)、2'-O, 4'-C-エチレンウリジン(2-1)、2'-O, 4'-C-エチレン5-メチルウリジン(2-2)、2'-O, 4'-C-エチレンシチジン(2-3)、2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルシチジン(2-4)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン(2-10)、5'-O-ジメトキシトリ

チル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン (2-15)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン (2-22)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン (2-27)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-34)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-39)、3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-46)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-51)、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-225)、2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-226)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-ウリジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-*

A法



A法中、Xは、保護基を示し、Yは、保護基を示し、Aは、前述と同意義を示し、B¹は、プリン-9-イル基、前述のR³及びR⁴から選択される置換プリン-9-イル基又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、無保護のアミノ基は除かれ、B²は、プリン-9-イル基、前述のR³及びR⁴から選択される置換プリン-9-イル基又は2-オキソ-ピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、保護されたアミノ基は除かれ、R⁷は、脱離基を形成する基である。R⁸は、炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基であ

*ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-233)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-234)、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-235)、又は、5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O- (2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (2-236) である。

【0037】

【発明の実施の形態】本発明の化合物(1)は、以下に述べるA法により、製造することができる。

【0038】

【化7】

【0039】Xの保護基は、前述のR¹における「水酸基の保護基」と同一のものである。

【0040】Yの保護基は、前述のR²における「水酸基の保護基」と同一のものである。

【0041】R⁷の「脱離基を形成する基」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルのような低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニルのような、ハロゲン置換低級アルキルスルホニル基、p-トルエンスルホニルのようなアリールスルホニル基をあげることができ、好適には、メタンスルホニル

基又はp-トルエンスルホニル基である。

【0042】R⁸の「炭素数2乃至4個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチルプロピオニル、ブチリル基等をあげることができ、好適には、アセチル基である。

【0043】以下、A法の各工程について、詳しく説明する。

(A-1工程)本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、後述するB乃至D法により製造することができる化合物(3)に、脱離基導入試薬を反応して、化合物(4)を製造する工程である。

【0044】使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；スルホランのようなスルホキシド類；ビリジン類をあげることができるが、好適には、ビリジンである。

【0045】使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ビリジン、ジメチルアミノビリジンのような塩基である。

【0046】使用される脱離基導入試薬としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルプロミドのようなアルキルスルホニルハライド類；p-トルエンスルホニルクロリドのようなアリールスルホニルハライド類をあげることができ、好適には、メタンスルホニルクロリド及びp-トルエンスルホニルクロリドである。

【0047】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0048】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0049】反応終了後、本反応の目的化合物(4)は、例えば、反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、水と酢

酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0050】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-2工程)本工程は、溶剤中、酸触媒の存在下、A-1工程で製造される化合物(4)に、酸無水物を反応し、化合物(5)を製造する工程である。

【0051】使用される溶剤としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸等をあげることができるが、好適には、酢酸である。

【0052】使用される酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸をあげることができるが、好適には、硫酸(特に、濃硫酸)である。

【0053】使用される酸無水物としては、例えば、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪族カルボン酸の無水物をあげることができるが、好適には、無水酢酸である。

【0054】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0055】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

【0056】反応終了後、本反応の目的化合物(5)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0057】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-3工程)本工程は、不活性溶剤中、酸触媒の存在下、A-2工程で製造される化合物(5)に、文献(H. Vorbruggen, K. Krolikiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981))に従って調製した、所望の置換基を有していてもよいプリン又はビリミジンに対応するトリメチルシリル化体を反応して、化合物(6)を製造する工程である。

【0058】使用される溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロ

エタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることができるが、好適には、1,2-ジクロロエタンである。

【0059】使用される酸触媒としては、例えば、 AlCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 、 ZnCl_2 、 BF_3 、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなルイス酸触媒等をあげることができ、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルである。

【0060】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、 0°C から 100°C であり、好適には、 50°C 乃至 80°C である。

【0061】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。

【0062】反応終了後、本反応の目的化合物(6)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0063】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-4工程)本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、A-3工程で製造される化合物(6)を環化して、本発明の化合物(1a)を製造する工程である。

【0064】使用される溶剤としては、水；ピリジン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；あるいはそれらの混合溶剤であり、好適には、水及びピリジンの混合溶剤である。

【0065】使用される塩基触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニア水等をあげることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物(特に、水酸化ナトリウム)である。

【0066】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、 0°C 乃至 50°C であり、好適には、 10°C 乃至 30°C である。

【0067】反応時間は、使用される原料化合物、溶

剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、1分乃至5時間であり、好適には、1分乃至30分である。

【0068】反応終了後、本反応の目的化合物(1a)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0069】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-5工程)本工程は、不活性溶剤中、A-4工程で得られる化合物(1a)に、脱保護試薬を反応して、化合物(1b)を製造する工程である。

【0070】脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法であれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)に記載の方法によって、行うことができる。

20 【0071】特に、保護基が、(1)「脂肪族アシル基又は芳香族アシル基」、(2)「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、(3)「シリル基」の場合には、以下の方法により行うことができる。

(1)脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合は、通常、不活性溶剤中、塩基を反応して行う。

30 【0072】使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類が挙げられ、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

40 【0073】使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニア水、アンモニア/メタノール溶液のようなアンモニア溶液をあげることができる。

【0074】反応温度は、 0°C 乃至 60°C であり、好適には、 20°C 乃至 40°C である。

【0075】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

50 【0076】反応終了後、本反応の目的化合物(1b)

は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0077】得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(2) 保護基が「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」の場合には、不活性溶剤中、還元剤を用いて行う。

【0078】使用される溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；酢酸のような有機酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【0079】使用される還元剤としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0080】圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0081】反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

【0082】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【0083】反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物から、還元剤を除去し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0084】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0085】「3個のアリール基で置換されたメチル基」、すなわち、トリチル基の場合は酸を用いて行うこともできる。

【0086】その場合に、使用する溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのよう

なニトリル類；ホルムアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸類をあげることができ、好適には、有機酸（特に、酢酸）又はアルコール類（特に、tert-ブタノール）である。

【0087】使用する酸としては、好適には、酢酸又はトリフルオロ酢酸である。

10 【0088】反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

【0089】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【0090】反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカ

20 ラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。
(3) 保護基が、「シリル基」の場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸又は塩酸のような無機酸で処理することにより除去できる。

【0091】尚、弗素アニオンにより除去する場合に、30 蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

【0092】使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；水；酢酸のような有機酸及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0093】反応温度は、0℃乃至100℃であり、好40 適には、20乃至70℃である。

【0094】反応時間は、5分乃至48時間であり、好適には、1乃至24時間である。

【0095】反応終了後、本反応の目的化合物(1b)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

50 (A-6工程)本工程は、不活性溶剤中、A-5工程で

得られる化合物(1b)に、脱保護試薬を反応して、本発明の化合物(1c)を製造する工程である。

【0096】脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法であれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene 著、1981年、A Wiley-Interscience Publication発行)に記載の方法によって、行うことができる。

【0097】特に、保護基が、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基の場合には、以下の方法により行うことができる。

【0098】すなわち、保護基が脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合には、通常、不活性溶剤中、塩基を反応して行う。

【0099】使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができ、好適には、アル

コール類であり、更に好適には、メタノールである。

【0100】使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニアをあげることができ、好適には、アンモニアである。

【0101】反応温度は、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

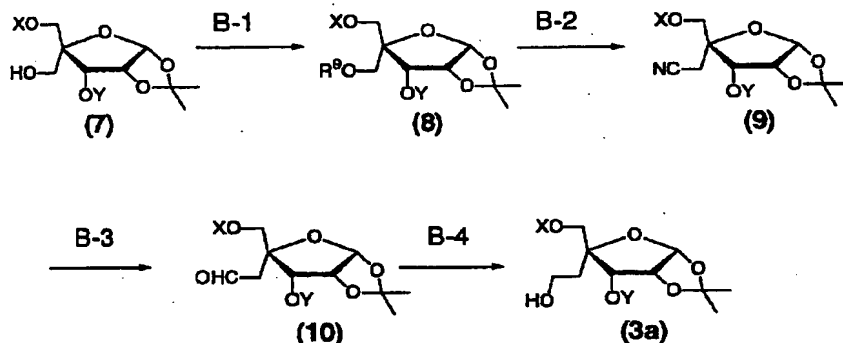
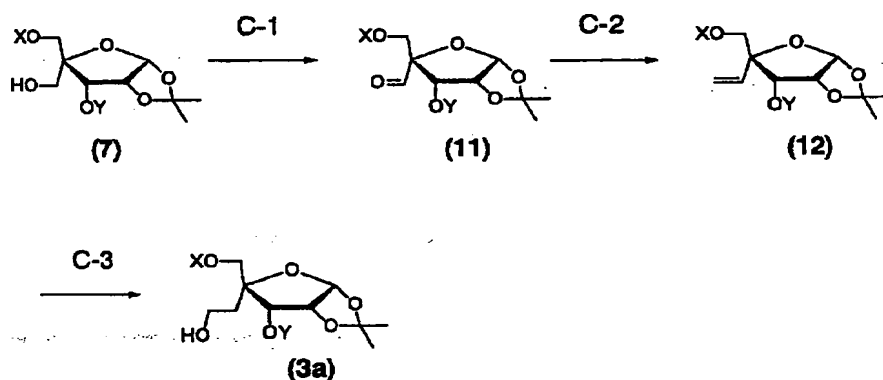
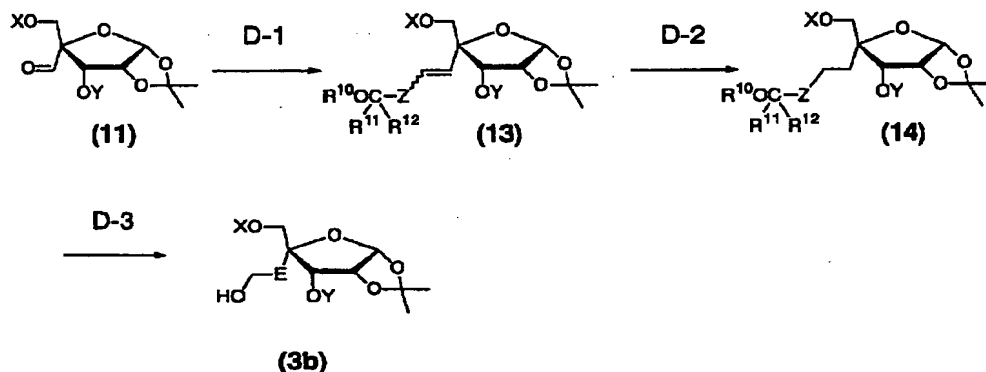
【0102】反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、10乃至15時間である。反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0103】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0104】前述した中間体(3)は、以下に述べるB乃至D法により、製造することができる。

【0105】

【化8】

B法**C法****D法**

B乃至D法中、X及びYは、前述と同意義を示し、R⁹は、脱離基を形成する基を示し、Eは、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン基を示し、Zは、単結合、メチレン又はエチレン基を示す。

【0106】R⁹の脱離基を形成する基としては、前述のR⁷にあげられるものと同様のものがあげられ、好適には、トリフルオロメタンスルホニル基である。

【0107】R¹¹及びR¹²は、同一であって水素原子を示すか、一緒になって酸素原子を示す。

【0108】R¹⁰は、R¹¹及びR¹²が一緒になって酸素原子を示す場合には、メチル、エチル、プロピル、イソ

40 プロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチルのような炭素数1乃至4個のアルキル基であり、好適には、メチル基であり、R¹¹及びR¹²が同一であって水素原子の場合には、ベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基のようなベンジロキシメチル基又はベンジロキシメチル基のようなアラルキロキシメチル基；メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシアルコキシアルキル基；トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルプロピルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェ

ニルジイソプロピルシリルのようなシリル基をあげることができる。

【0109】B法又はC法で使用される原料化合物である化合物(7)は、以下の方法で、製造することができる。

【0110】すなわち、市販の1,2,5,6-ジイソプロピリデンD-グルコースを出発原料とし、文献(R. D. Youssefye h, J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt. J. Org. Chem., 44, 1301-1309 (1979))の方法に準じて、化合物(6)の「X」の部分の水素原子に相当する化合物を製造し、次いで、文献(T. Waga, T. Nishizaki, I. Miyakawa, H. Ohru i, H. Meguro, Biosci. Biotechnol. Biochem., 57, 1433-1438 (1993)) (X = Bnの場合)の方法に準じて、化合物(6)を製造することができる。

【0111】以下、B乃至D法の各工程につき、詳しく説明する。

(B法)

(B-1工程)本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、前述の方法で製造される化合物(7)に、脱離基導入試薬を反応して、化合物(8)を製造する工程である。

【0112】使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

【0113】使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような塩基である。

【0114】使用される脱離基導入試薬としては、好適には、塩化トリフルオロメタンスルホン酸又は無水トリフルオロメタンスルホン酸である。

【0115】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、-100℃乃至-50℃であり、好適には、-100℃乃至-70℃である。

【0116】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

【0117】反応終了後、本反応の目的化合物(8)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0118】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-2工程)本工程は、不活性溶剤中、B-1工程で製造される化合物(8)に、シアノ化試薬を反応して、化合物(9)を製造する工程である。

【0119】使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル；ジメチルスルホキシド等をあげることができるが、好適には、アミド類(ジメチルホルムアミド)である。

【0120】使用されるシアノ化試薬としては、例えば、KCN, NaCN, シアン化トリメチルシラン等をあげることができるが、好適には、NaCNである。

【0121】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、30℃乃至70℃である。

【0122】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【0123】反応終了後、本反応の目的化合物(9)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0124】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-3工程)本工程は、不活性溶剤中、B-2工程で製造される化合物(9)に、還元剤を反応して、化合物(10)を製造する工程である。

【0125】使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類等をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に、メチレンクロリド)である。

【0126】使用される還元剤としては、ジイソブチルアルミニウム水素、トリエトキシアルミニウム水素等をあげることができるが、好適には、ジイソブチルアルミニウムハイドライドである。

【0127】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、-100℃乃至-50℃で

あり、好適には、 -90°C 乃至 -70°C である。

【0128】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0129】反応終了後、本反応の目的化合物(10)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0130】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-4工程)本工程は、不活性溶剤中、B-3工程で製造される化合物(10)に、還元剤を反応して、A法の原料化合物の一つである化合物(3a)を製造する工程である。

【0131】使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、好適には、アルコール類(特に、エタノール)である。

【0132】使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等をあげることができるが、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0133】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、 0°C 乃至 50°C であり、好適には、 10°C 乃至 40°C である。

【0134】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0135】反応終了後、本反応の目的化合物(3a)は、例えば、還元剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0136】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C法)

(C-1工程)本工程は、不活性溶剤中、前述の方法で製造される化合物(7)に、酸化剤を反応して、化合物(11)を製造する工程である。

【0137】使用される溶剤としては、例えば、ヘキサ

ン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に、メチレンクロリド)である。

【0138】使用される酸化剤としては、スワン(Swern)酸化用試薬、デスマーチン(Dess-Martin)酸化用試薬、ビリジニウムクロロクロメート、ビリジニウムジクロロクロメート(ビリジニウムクロロクロメート、ビリジニウムジクロロクロメート)のような三酸化クロム錯体等をあげることができるが、好適な試薬としては、スワン酸化用試薬(すなわち、ジメチルスルホキシド-オキサリルクロリド)である。

【0139】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤により異なるが、通常、 -100°C 乃至 -50°C であり、好適には、 -100°C 乃至 -70°C である。

【0140】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤、反応温度によって異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0141】反応終了後、本反応の目的化合物(11)は、例えば、酸化剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0142】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-2工程)本工程は、不活性溶剤中、C-1工程で製造される化合物(11)に、増炭素試薬を反応して、化合物(12)を製造する工程である。

【0143】使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキ

サノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0144】使用される試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬、ピターソン(Peterson)反応試薬、 $\text{TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Zn}$ 系反応剤、テーベ(Tebbe)試薬等をあげることができるが、好適には、ウィッティヒ試薬、ホーナー・エモンズ試薬及びテーベ試薬である。

【0145】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬により異なるが、通常、 -20°C 乃至 20°C であり、好適には、 0°C である。

【0146】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬、反応温度によって異なるが、30分乃至12時間、好適には、1乃至5時間である。

【0147】反応終了後、本反応の目的化合物(12)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0148】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-3工程)本工程は、不活性溶剤中、C-2工程で製造される化合物(12)のオレフィンの末端炭素に選択的に水酸基を導入して、化合物(3a)を製造する工程である。

【0149】使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

【0150】使用される反応試薬としては、ボラン、ジシamilボラン、セキシルボラン、9-BBN(9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン)等をあげることができるが、好適には、9-BBNである。

【0151】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、 0°C 乃至 50°C であり、好適には、 10°C 乃至 40°C である。

【0152】反応時間は、使用される原料化合物、溶

剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、6乃至48時間であり、好適には、12乃至24時間である。

【0153】反応終了後、本反応の目的化合物(3a)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0154】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D法)

(D-1工程)本工程は、不活性溶剤中、C-1工程で製造される化合物(11)に、増炭素試薬を反応して、化合物(13)を製造する工程である。

【0155】使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）等をあげることができるが、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0156】使用される増炭素試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬等をあげることができる。

【0157】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には、 0°C 乃至 20°C である。

【0158】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、反応温度によって異なるが、30分乃至12時間、好適には、1乃至5時間である。

【0159】反応終了後、本反応の目的化合物(13)は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0160】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D-2工程)本工程は、不活性溶剤中、D-1工程で製造される化合物(13)に、還元剤を反応して、化合物(14)を製造する工程である。

【0161】本工程は、A-5工程の(2)に準じて実施することができる。但し、 R^{10} が、置換基を有していてもよいベンジル基で、かつ、 R^{11} 及び R^{12} が水素原子である場合には、この工程により、化合物(3b)を直接製造することができる。

(D-3工程)本工程は、不活性溶剤中、D-2工程で製造される化合物(14)に、還元剤を反応させて、A法の原料化合物の一つである化合物(3b)を製造する工程である。

(a) R^{11} と R^{12} とが一緒になって酸素原子である場合 10
使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、好適には、アルコール類(特に、エタノール)である。

【0162】使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等をあげることができるが、好適には、ボランあるいは水素化アルミニウムリチウムである。

【0163】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0164】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0165】反応終了後、本反応の目的化合物(3b)は、例えば、還元剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0166】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(b) R^{11} と R^{12} とが水素の場合で R^{10} がベンジル基以外の場合

R^{10} がシリル基の場合には、A-5工程の(3)の方法に準じて実施することができる。

【0167】 R^{10} がベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基のようなベンジルオキシメチル基又はベンジルオキシメチル基のようなアラルキルオキシメチル基；メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシアルコキシアルキル基等の場合には、酸触媒を用い、その場合に使用される酸触媒としてはp-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸のような有機酸、 BF_3 、 $AlCl_3$ のようなルイス酸をあげることが出来る。

【0168】使用される溶剤としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることが出来る。

【0169】反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0170】反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

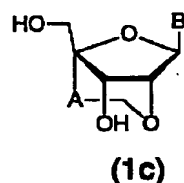
【0171】反応終了後、本反応の目的化合物(3b)は、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0172】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

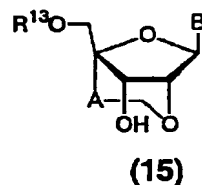
【0173】本発明の化合物(1)を用い、以下に述べるE法により、修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体を製造することができる。

40 【0174】

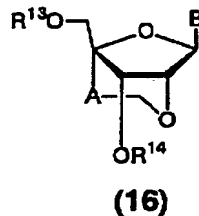
【化9】

E法

E-1



E-2



E-3

オリゴヌクレオチド

E法中、Aは、前述と同意義を示し、 R^{13} は、水酸基の保護基（特に、メトキシ基で置換されていてもよいトリチル基）を示し、 R^{14} は、ホスホニル基、後述するモノ置換-クロロ（アルコキシ）ホスフィン類又はジ置換-アルコキシホスフィン類を反応することにより形成される基を示す。

（E法）

（E-1工程）本工程は、不活性溶剤中、A法で製造される化合物（1c）に、保護化試薬を反応して、化合物（15）を製造する工程である。

【0175】使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の脂肪族三級アミン類；ピリジン、ピコリンのような芳香族アミンなどがあげられ、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、芳香族アミン（特にピリジン）である。使用される保護化試薬としては、5'位のみを選択的に保護でき、酸性、中性の条件下、除去で

きるものであれば、特に制限はないが、好適には、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリドのようなトリアリールメチルハライド類である。保護化試薬としてトリアリールメチルハライド類を用いる場合には、通常、塩基を用いる。その場合において、使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジン等の複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の脂肪族三級アミン類があげられ、好適には、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジンである。

【0176】溶剤として、液状の塩基を用いる場合には、該塩基自体が脱酸剤として働くので、改めて塩基を加える必要はない。

【0177】反応温度は、使用される原料、試薬、溶剤などにより通常0乃至150℃であり、好適には20乃至100℃である。また、反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至100時間であり、好適には、2乃至24時間である。

【0178】反応終了後、本反応の目的化合物（15）は、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0179】得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（E-2工程）本工程は、不活性溶剤中、E-1工程で製造される化合物（15）に、アミダイト化に通常用いるモノ置換-クロロ（アルコキシ）ホスフィン類又はジ置換-アルコキシホスフィン類を反応して、化合物（16）を製造する工程である。

【0180】使用される溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば、特に限定はないが、好適には、テ

20

30

40

50

トラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類が挙げられる。

【0181】使用されるモノ置換クロロ（アルコキシ）ホスフィン類としては、例えば、クロロ（モルホリノ）メトキシホスフィン、クロロ（モルホリノ）シアノエトキシホスフィン、クロロ（ジメチルアミノ）メトキシホスフィン、クロロ（ジメチルアミノ）シアノエトキシホスフィン、クロロ（ジイソプロピルアミノ）メトキシホスフィン、クロロ（ジイソプロピルアミノ）シアノエトキシホスフィンのようなホスフィン類があげられ、好適には、クロロ（モルホリノ）メトキシホスフィン、クロロ（モルホリノ）シアノエトキシホスフィン、クロロ（ジイソプロピルアミノ）メトキシホスフィン、クロロ（ジイソプロピルアミノ）シアノエトキシホスフィンである。

【0182】モノ置換クロロ（アルコキシ）ホスフィン類を用いる場合には、脱酸剤が使用され、その場合に、使用される脱酸剤としては、ビリジン、ジメチルアミノビリジンのような複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンのような脂肪族アミン類があげられるが、好適には、脂肪族アミン類（特にジイソプロピルアミン）である。

【0183】使用されるジ置換アルコキシホスフィン類としては、例えば、ビス（ジイソプロピルアミノ）シアノエトキシホスフィン、ビス（ジエチルアミノ）メタンスルホニルエトキシホスフィン、ビス（ジイソプロピルアミノ）（2,2,2-トリクロロエトキシ）ホスフィン、ビス（ジイソプロピルアミノ）（4-クロロフェニルメトキシ）ホスフィンのようなホスフィン類をあげることができ、好適には、ビス（ジイソプロピルアミノ）シアノエトキシホスフィンである。

【0184】ジ置換アルコキシホスフィン類を用いる場合には、酸が使用され、その場合に、使用される酸としては、好適には、テトラゾール、酢酸又はp-トルエンスルホン酸である。

【0185】反応温度は、特に限定はないが、通常0乃至80℃であり、好適には、室温である。

【0186】反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分乃至30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分乃至10時間である。

【0187】反応終了後、本反応の目的化合物（16）は、目的化合物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、

例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0188】又は、本工程は、不活性溶剤中（好適には、メチレンクロリドのようなハロゲン化炭化水素類）、E-1で製造される化合物（15）に、トリス（1,2,4-トリアゾリル）ホスファイトを反応した後、水を加えて、H-ホスホネート化して、化合物（16）を製造する工程である。

【0189】反応温度は、特に限定はないが、通常-20乃至100℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0190】反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である反応終了後、本反応の目的化合物（16）は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（E-3工程）本工程は、少なくとも1つ以上のE-2で製造される化合物（16）、及び、所望のヌクレオチド配列のオリゴヌクレオチド類縁体を製造するのに必要な市販のホスホロアミダイト試薬等を使用して、通常の方法により、DNA自動合成機上、目的のオリゴヌクレオチド類縁体を製造する工程である。

【0191】所望のヌクレオチド配列を持つオリゴヌクレオチド類縁体は、DNA合成機、例えばパーキンエルマー社のホスホロアミダイト法によるモデル392などを用いて文献（Nucleic Acids Research, 12, 4539 (1984)）記載の方法に準じて合成することが出来る。

【0192】又、所望により、チオエート化する場合、は、硫黄のほかテトラエチルチウラムジスルフィド（TED、アプライドバイオシステムズ社）、Beaucage試薬（ミリポア社）等の3価のリン酸に反応してチオエートを形成する試薬を用い、文献（Tetrahedron Letters, 32, 3005 (1991)、J. Am. Chem. Soc., 112, 1253 (1990)）記載の方法に準じてチオエート誘導体を得る事が出来る。

【0193】得られる粗製のオリゴヌクレオチド類縁体は、オリゴバック（逆相クロマトカラム）を使用して、精製し、精製物の純度をHPLCで分析することにより確認することができる。

【0194】得られるオリゴヌクレオチド類縁体の鎖長は、ヌクレオチド単位として、通常、2乃至50個であり、好適には、10乃至30個である。

【0195】得られたオリゴヌクレオチド類縁体の相補鎖形成能及びヌクレアーゼ酵素耐性は、以下の方法に従

10

20

30

40

50

い、調べることができる。

(試験方法1) 得られた種々のオリゴヌクレオチド類縁体と、相補的な配列を有する天然のDNAあるいはRNAからなるオリゴヌクレオチドとをアニーリング処理し、融解温度(T_m 値)を測定することにより、本発明のオリゴヌクレオチド類縁体の相補DNAおよびRNAに対するハイブリッド形成能を調べる。

【0196】リン酸ナトリウム緩衝液オリゴヌクレオチド類縁体と天然型相補オリゴヌクレオチドを同量加えたサンプル溶液を、沸騰水中に浴し、時間をかけてゆっくり室温まで冷却する(アニーリング)。分光光度計(例えば、島津 UV-2100PC)のセル室内で、サンプル溶液を20℃から90℃まで温度を少しずつ上昇させ、260nmにおける紫外線吸収を測定する。

(試験方法2) ヌクレアーゼ酵素耐性の測定
オリゴヌクレオチドを緩衝液中にて、ヌクレアーゼを加えて加温する。ヌクレアーゼとしては、蛇毒ホスホジエステラーゼ、エンドヌクレアーゼP1、エンドヌクレアーゼS1等が用いられる。緩衝液としては、酵素に適する緩衝液であれば制限はないが、蛇毒ホスホジエステラーゼの場合トリス-塩酸緩衝液、エンドヌクレアーゼP1の場合酢酸ナトリウムバッファー等が使用される。また必要に応じて緩衝液に金属イオンを加える。金属イオンとしては、蛇毒ホスホジエステラーゼの場合 Mg^{2+} 、エンドヌクレアーゼの場合 Zn^{2+} 等が用いられる。反応温度は0~100℃が好適であり、さらに30~50℃が好適である。

【0197】一定時間後、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を加え、100℃で2分間加熱することにより、反応を停止させる。

【0198】オリゴヌクレオチドの残量の定量には、オリゴヌクレオチドをラジオアイソトープ等で標識し切断反応生成物をイメージアナライザー等で定量する方法、切断反応生成物を逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で定量する方法、切断反応生成物を色素(エチジウムブロマイド等)で染色し、コンピューターを用いた画像処理により定量する方法などが用いられる。

【0199】本発明の一般式(2)で表される構造を1又は2以上含有するオリゴヌクレオチド類縁体の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を示し、これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体; トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α -澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体; 結晶セルロースのようなセルロース誘導体; アラビアゴム; デキストラン; ブランのような有機系賦形剤; 及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体; 燐酸水素カルシウムのような燐酸

塩; 炭酸カルシウムのような炭酸塩; 硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩; タルク; コロイドシリカ; ビーガム、ゲイヌのようなワックス類; 硼酸; アジピン酸; 硫酸ナトリウムのような硫酸塩; グリコール; フマル酸; 安息香酸ナトリウム; DLロイシン; 脂肪酸ナトリウム塩; ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩; 無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類; 及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体; カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類; クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類; 塩化ベンザルコニウム; フェノール、クレゾールのようなフェノール類; チメロサル; デヒドロ酢酸; 及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0200】その使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として、0.01mg/kg 体重(好ましくは、0.1mg/kg 体重)、上限として、1000mg/kg 体重(好ましくは、100mg/kg 体重)を、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として、0.001mg/kg 体重(好ましくは、0.01mg/kg 体重)、上限として、100mg/kg 体重(好ましくは、10mg/kg 体重)を1日当たり1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。以下、実施例、参考例及び試験例をあげて、本発明をさらに詳しく説明する。

【0201】

【実施例】(実施例1)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン(例示化合物番号2-34)

参考例11で得られた化合物(6.80g、8.86mmol)を、ピリジン(136ml)に溶解し、0℃に冷却後、2N水酸化ナトリウム水溶液(68ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に20%酢酸水を滴下し、反応液を中和した後、クロロホルム

で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール = 100 :

3）、目的化合物（3.33g、6.02mmol、68%）を得た。

【0202】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.64(2H, br s), 7.89(2H, d, 7.6Hz), 7.64-7.60(1H, m), 7.54-7.51(2H, m), 7.48-7.37(3H, m), 7.36-7.26(8H, m), 6.18(1H, s), 4.70(1H, d, 11Hz), 4.60(1H, d, 11Hz), 4.55(1H, d, 11Hz), 4.46(1H, d, 2.9Hz), 4.42(1H, d, 11Hz), 4.10-4.02(2H, m), 3.89(1H, d, 2.9Hz), 3.75(1H, d, 11Hz), 3.62(1H, d, 11Hz), 2.34-2.26(1H, m), 1.39-1.36(1H, m). FAB-MAS(mNBA):554(M+H)⁺

(実施例2)

2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (例示化合物番号2-225)

実施例1で得られた化合物(2.06g、3.72mmol)を無水ジクロロメタン(317ml)に溶解し、-78℃に冷却したところでトリクロロボラン(1.0M in ジクロロメタン)(31.7ml)を滴下した。-78℃で一時間攪拌したあと、-20℃までゆっくり昇温し、反応容器を氷-食塩のバスにつけて-20℃から-10℃の間で2時間攪拌した。メタノール(12ml)をゆっくり滴下し、10分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を少量ずつ加えてpH7~8に調整し、室温に戻した。この混合溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール=100:5）、白色固体の目的物(1.21g、3.24mmol、87%)を得た。

【0203】¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : 11.23(1H, br s), 8.70(1H, d, 7.2Hz), 8.00(2H, d, 7.5Hz), 7.3-6(4H, m), 5.97(1H, s), 5.35(1H, dd, 5 and 10Hz), 4.10(1H, d, 5 and 10Hz), 4.03(1H, d, 3.2Hz), 3.95-3.85(2H, m), 3.83(1H, d, 3.2Hz), 3.65-3.51(2H, m), 2.06-1.98(1H, m), 1.26(1).

FAB-MAS(mNBA):374(M+H)⁺

(実施例3)

2'-O,4'-C-エチレン-シチジン (例示化合物番号2-3)

実施例2で得られた化合物(0.1g、0.268mmol)を飽和アンモニア-メタノール溶液(12ml)に溶解し、一晩置いた。溶媒を留去して、白色固体の目的物(0.054g、75%)を得た。

【0204】¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : 8.18(1H, d, 7.4Hz), 7.10(2H, br), 5.84(1H, s), 5.69(1H, d, 7.6Hz), 5.27-5.24(2H, m), 3.86(1H, d, 3.2Hz), 3.90-3.78(2H, m), 3.76(1H, d, 3.2Hz), 3.56(1H, dd, 5.5 and 12Hz), 3.49(1H, dd, 5.5 and 12Hz), 2.01-1.93(1H, d, 7.5 and 12Hz), 1.22(1H, dd, 3.6 and 13Hz).

FAB-MAS(mNBA):270(M+H)⁺

(実施例4)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (例示化合物番号2-39)

実施例2で得られた化合物(1.29g、3.46mmol)を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン(26ml)に溶解した。これに4,4'-ジメトキシトリチルクロライド(1.76g、5.18mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール=100:5）、無色アモルファス状の目的物(2.10g、3.11mmol、90%)を得た。

【0205】¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) : 11.27(1H, br s), 8.59(1H, m), 6.92-8.01(19H, m), 6.03(1H, s), 5.56(1H, m), 4.17(1H, m), 4.08(1H, m), 3.86(2H, m), 3.77(6H, s), 3.24(2H, m), 1.98(1H, m), 1.24(1H, m). FAB-MAS(mNBA):676(M+H)⁺

(実施例5)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン-3'-O-(2-シアノエチルN,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト (例示化合物番号2-235)

実施例4で得られた化合物(6.53g、9.66mmol)を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(142ml)に溶解し、N,N-ジイソプロピルアミン(2.80ml、16.1mmol)を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN,N-ジイソプロピルクロホスホロアミダイト(2.16ml、9.66mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：トリエチルアミン=50:1~ジクロロメタン：酢酸エチル：トリエチルアミン=60:30:1）、淡白色状の目的物(7.10g、8.11mmol、84%)を得た。

【0206】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : 1.1-1.2(12H, m), 1.35(1H, m), 2.11(1H, m), 2.3(2H, m), 3.35-3.7(6H, m), 3.8(6H, m), 3.9-4.1(2H, m), 4.33(1H, m), 4.45(1H, m), 6.23(1H, s), 6.9(4H, m), 7.3-7.9(15H, m), 8.7-8.8(1H, m).

(実施例6)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン5-メチルウリジン (例示化合物番号2-22)

参考例10で得られた化合物(418mg、0.62mmol)を、ピリジン：メタノール：水=65:30:

5の混合溶液(5ml)に溶解した。そこへ、2N水酸化ナトリウム/同混合溶液(5ml)を0℃で加え、室温で15分攪拌した。

【0207】反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル(約30ml)を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約30ml)、飽和食塩水(約30ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0208】減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、アモルファス状無色物質(228mg、0.49mmol、79%)を得た。

【0209】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.35(1H, d, 1.3Hz), 1.41(3H, s), 2.28(1H, dt, 9.4 and 13Hz), 3.60(1H, d, 11Hz), 3.76(1H, d, 11Hz), 3.94(1H, d, 3.0Hz), 4.10(1H, d, 7.0Hz), 4.14(1H, d, 7.0Hz), 4.31(1H, d, 3.0Hz), 4.51(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.75(1H, d, 12Hz), 6.06(1H, s), 7.3(10H, m), 7.91(1H, s), 8.42(1H, brs). FAB-MS(mNBA): 465(M+H)⁺

(実施例7)

2'-O,4'-C-エチレン5-メチルウリジン(例示化合物番号2-2)

実施例6で得られた化合物(195mg、0.42mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で5時間攪拌した。

【0210】反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール=10:1)、白色粉末(76mg、0.268mmol、64%)を得た。

【0211】¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): 1.33(1H, dd, 3.8 and 13Hz), 1.86(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, ddd, 7.5, 11.7 and 13Hz), 3.68(1H, d, 12Hz), 3.75(1H, d, 12Hz), 3.9-4.0(2H, m), 4.05(1H, d, 3.2Hz), 4.09(1H, d, 3.2Hz), 6.00(1H, s), 8.28(1H, d, 1.1Hz). FAB-MS(mNBA): 285(M+H)⁺

(実施例8)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン(例示化合物番号2-27)

実施例7で得られた化合物(1.45g、5.10mmol)を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン(44ml)に溶解した。これに4,4'-ジメトキシトリチルクロライド(2.59g、7.65mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:メタノール=10

0:10)、無色アモルファス状の目的物(2.42g、4.13mmol、81%)を得た。

【0212】¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆): 11.36(1H, s), 7.68(1H, s), 6.90-7.44(13H, m), 5.89(1H, s), 5.55(1H, d), 4.09(1H, m), 4.04(1H, d), 3.82(2H, m), 3.74(6H, s), 3.19(2H, m), 1.99(1H, m), 1.36(1H, m), 1.17(3H, s). FAB-MS(mNBA): 587(M+H)⁺

(実施例9)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト(例示化合物番号2-234)

実施例8で得られた化合物(4.72g、8.05mmol)を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(142ml)に溶解し、N,N-ジイソプロピルアミン(2.80ml、16.1mmol)を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN,N-ジイソプロピルクロロホスホロアミダイト(2.16ml、9.66mmol)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=50:50:1~ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=30:60:1)、無色アモルファス状の目的物(5.64g、7.17mmol、89%)を得た。

【0213】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.1-1.2(15H, m), 1.4(1H, m), 2.08(1H, m), 2.4(2H, m), 3.2-4.0(14H, m), 4.38(2H, m), 4.47(1H, m), 6.06(1H, s), 6.8-6.9(4H, m), 7.2-7.5(9H, m), 7.91(1H, m). FAB-MS(mNBA): 787(M+H)⁺

(実施例10)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(例示化合物番号1-23)

参考例12で得られた化合物(238mg、0.30mmol)を、ピリジン:メタノール:水=65:30:5の混合溶液(5ml)に溶解した。そこへ、2N水酸化ナトリウム/同混合溶液(5ml)を0℃で加え、室温で15分攪拌した。

【0214】反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル(約30ml)で抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約30ml)、飽和食塩水(約30ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール=50:1)、アモルファス状無色物質(133mg、0.23mmol、78%)を得た。

【0215】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.44(1H, d, 1.3Hz), 2.31(1H, dd, 13 and 19Hz), 3.56(1H, d, 11Hz), 3.70(1H, d, 11Hz), 4.10(2H, m), 4.24(1H, s), 4.45

(1H, d, 12Hz), 4.53-4.67(4H, m), 6.52(1H, s), 7.3(10H, m), 7.53(2H, m), 7.62(1H, m), 8.03(2H, d, 7.6Hz), 8.66(1H, s), 8.78(1H, s), 9.00(1H, brs). FAB-MAS(mNBA): 578(M+H)⁺

(実施例 11)

2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン (例示化合物番号 1-178)

窒素気流下、実施例 10 で得られた化合物 (116 mg, 0.20 mmol) を無水ジクロロメタン 5 ml に溶解し、-78℃ に冷却した。そこに、1 M-三塩化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol) をゆっくり滴下し、-78℃ で 3 時間攪拌した。さらに、1 M-三塩化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (1.5 ml, 1.5 mmol) を加え、2 時間攪拌した。次いで、室温にゆっくり昇温し、再び -78℃ に急冷した後、メタノール (5 ml) を加え、再度、室温にゆっくり昇温した。

【0216】反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン: メタノール = 9:1)、白色粉末 (49 mg, 0.17 mmol, 84%) を得た。

【0217】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 1.45(1H, dd, 4.3 and 13Hz), 2.12(1H, m), 3.72(1H, d, 12Hz), 3.79(1H, d, 12Hz), 4.04(1H, dd, 7.3 and 12Hz), 4.15(1H, dt, 4.3 and 9.4Hz), 4.36(1H, d, 3.2Hz), 4.43(1H, d, 3.2Hz), 6.57(1H, s), 7.57(2H, m), 7.66(1H, m), 8.09(2H, d, 8.0Hz), 8.72(1H, s), 8.85(1H, s). FAB-MAS(mNBA): 398(M+H)⁺

(実施例 12)

2'-O, 4'-C-エチレンアデノシン (例示化合物番号 1-7)

実施例 11 で得られた化合物 (14 mg, 0.035 mmol) を、飽和アンモニア/メタノール溶液 (1 ml) に溶解し、一晩放置した。

【0218】反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン: メタノール = 10:1)、白色粉末 (10 mg, 0.034 mmol, 98%) を得た。

【0219】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): 1.32(1H, dd, 4 and 13Hz), 2.04(1H, dt, 7.4 and 12Hz), 3.53(1H, dd, 5 and 12Hz), 3.61(1H, dd, 5.2 and 12Hz), 3.90(1H, dd, 7.4 and 12Hz), 3.97(1H, dt, 4 and 12Hz), 4.15(1H, d, 3.1Hz), 4.21(1H, d, 3.1Hz), 5.27(1H, t, 5.2Hz), 5.39(1H, d, 3.1Hz), 6.33(1H, s), 7.29(2H, s), 7.66(1H, m), 8.14(1H, s), 8.42(1H, s). FAB-MAS(mNBA): 294(M+H)⁺ UV(λ_{max}): 260(pH7), 260(pH1), 258(pH13)

(実施例 13)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン (例示化合物番号 1-31)

実施例 11 で得られた化合物 (14 mg, 0.035 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン (1 ml) に溶解した。これに 4, 4'-ジメトキシトリチルクロライド (18 mg, 0.053 mmol) を添加し、40℃、5 時間攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン: メタノール = 100:5)、無色アモルファス状の目的物 (18 mg, 0.026 mmol, 73%) を得た。

【0220】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.63(1H, m), 2.14(1H, 7.5, 12, and 13Hz), 3.37(1H, d, 11Hz), 3.41(1H, d, 11Hz), 3.79(6H, s), 4.10(2H, m), 4.48(1H, d, 3.3Hz), 4.59(1H, d, 3.3Hz), 6.54(1H, s), 6.85(4H, m), 7.2-7.6(12H, m), 8.02(2H, m), 8.45(1H, s), 8.82(1H, s), 9.02(1H, brs). FAB-MAS(mNBA): 700(M+H)⁺

(実施例 14)

20 5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン-3'-O-(2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト (例示化合物番号 1-186)

実施例 13 で得られた化合物 (16 mg, 0.023 mmol) を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン (0.5 ml) に溶解し、テトラゾール N, N-ジイソプロピルアミン塩 (10 mg) を加えた。氷冷下、2-シアノエチル N, N, 'N, 'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト (約 20 μl) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し (ジクロロメタン: 酢酸エチル = 2:1)、白色固体の目的物 (20 mg, 0.022 mmol, 97%) を得た。

【0221】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.0-1.2(12H, m), 1.54(1H, m), 2.15(1H, m), 2.33(2H, m), 3.3-3.6(6H, m), 3.80(6H, s), 4.08(2H, m), 4.65(1H, m), 4.75(1H, m), 6.53(1H, s), 6.84(4H, m), 7.2-7.6(12H, m), 8.01(2H, m), 8.53(1H, s), 8.83(1H, s), 9.01(1H, brs). FAB-MAS(mNBA): 900(M+H)⁺

(実施例 15)

3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン (例示化合物番号 2-10)

参考例 13 で得られた化合物 (194 mg, 0.292 mmol) を、ピリジン (3 ml) に溶解した。そこへ、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を 0℃ で加え、室温で 30 分攪拌した。

【0222】反応終了後、1 N 塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル (10 ml) を加えて、分液し、有機層を炭

酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝100：3）油状無色物質（105mg、0.233mmol、80%）を得た。

【0223】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.36(1H, m), 2.29(1H, m), 3.63(1H, d, 11Hz), 3.74(1H, d, 11Hz), 3.87(1H, d, 2.9Hz), 4.03(2H, m), 4.29(1H, d, 2.9Hz), 4.49(1H, d, 12Hz), 4.50(1H, d, 11Hz), 4.53(1H, d, 11Hz), 4.73(1H, d, 12Hz), 5.20(1H, dd, 2 and 8Hz), 6.04(1H, s), 7.2-7.4(10H, m), 8.13(1H, d, 8.2Hz), 8.57(1H, brs). FAB-MAS (mNBA) : 451 (M+H)⁺

(実施例 16)

2'-O, 4'-C-エチレンウリジン (例示化合物番号 2-1)

実施例 15 で得られた化合物（100mg、0.222mmol）をメタノール（4ml）に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で 5 時間攪拌した。

【0224】反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）、無色油状物質（45mg、0.167mmol、75%）を得た。

【0225】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 1.35(1H, dd, 4 and 13Hz), 2.13(1H, ddd, 7, 11 and 13Hz), 3.66(1H, d, 12Hz), 3.73(1H, d, 12Hz), 3.91-4.08(2H, m), 4.01(1H, d, 3.2Hz), 4.12(1H, d, 3.2Hz), 5.66(1H, d, 8.2Hz), 6.00(1H, s), 8.37(1H, d, 8.2Hz).

FAB-MAS (mNBA) : 271 (M+H)⁺

(実施例 17)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン (例示化合物番号 2-15)

実施例 16 で得られた化合物（28mg、0.104mmol）を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン（3ml）に溶解した。これに 4, 4'-ジメトキシトリチルクロライド（50mg、0.15mmol）を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール＝100：3）、無色油状の目的物（25mg、0.044mmol、42%）を得た。

【0226】¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 1.35(1H, dd, 3 and 14Hz), 2.03(1H, ddd, 8, 11 and 14Hz), 2.46(1H, d, 8Hz), 3.36(1H, d, 11Hz), 3.41(1H, d, 11Hz), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 3.97(2H, m), 4.21(1), 4.33(1H, brm), 5.31(1H, m), 6.10(1H, s), 6.86(4H, m), 7.2-7.5(9H,

m), 8.27(1H, d, 8.2Hz), 8.43(1H, brs). FAB-MAS (mNBA) : 573 (M+H)⁺

(実施例 18)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレンウリジン-3'-O-(2-シアノエチル N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (例示化合物番号 2-23)

実施例 17 で得られた化合物（6mg、0.0105mmol）を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン（0.5ml）に溶解し、テトラゾール N, N-ジイソプロピルアミン塩（3mg）を加えた。氷冷下、2-シアノエチル N, N, 'N, 'N-テトライソプロピルホスホロアミダイト（約 5 μl）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：酢酸エチル＝2：1）、白色固体の目的物（8mg）を得た。

【0227】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.1-1.2(13H, m), 2.09(1H, m), 2.4(2H, m), 3.3-3.6(6H, m), 3.81(6H, m), 3.94(2H, m), 4.35(1H, m), 4.47(1H, m), 5.18(1H, d, 8.2Hz), 6.08(1H, s), 6.86(4H, m), 7.2-7.4(9H, m), 8.31(1H, d, 8.2Hz). FAB-MAS (mNBA) : 773 (M+H)⁺

(実施例 19)

3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (例示化合物番号 2-46)

参考例 14 で得られた化合物（310mg、0.396mmol）を、ピリジン（5ml）に溶解し、0℃に冷却後、1N 水酸化ナトリウム水溶液（5ml）を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応後、反応液に 20% 酢酸水を滴下し、反応液を中和した後、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール＝100：2）、目的化合物（190mg、0.334mmol、84%）を得た。

【0228】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.37(1H, m), 1.58(3H, s), 2.30(1H, dt, 10 and 13Hz), 3.64(1H, d, 11Hz), 3.79(1H, d, 11Hz), 3.95(1H, d, 3.0Hz), 4.04(2H, dd, 2.3 and 10Hz), 4.37(1H, d, 3.0Hz), 4.50(1H, d, 12Hz), 4.56(1H, d, 11Hz), 4.61(1H, d, 11Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 6.11(1H, s), 7.2-7.5(13H, m), 8.09(1H, s), 8.29(2H, m).

FAB-MAS (mNBA) : 568 (M+H)⁺

(実施例 20)

2'-O, 4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (例示化合物番号 2-226)

実施例 19 で得られた化合物（120mg、0.211mmol）を無水ジクロロメタン（5ml）に溶解し、

−78℃に冷却したところでトリクロロボラン(1.0 M in ジクロロメタン)(1.6 ml)を滴下した。−78℃で4時間攪拌したあと、メタノール(1 ml)をゆっくり滴下し、10分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を少量ずつ加えてpH 7~8に調整し、室温に戻した。この混合溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:メタノール=100:6)、白色固体の目的物(29 mg, 0.075 mmol, 36%)を得た。

【0229】¹H-NMR(400MHz, d-DMSO): 1.24(1H, m), 2.01(3H, s), 2.0(1H, m), 3.54(1H, dd, 5.4 and 12Hz), 3.64(1H, dd, 5.4 and 12Hz), 3.88(3H, m), 4.10(1H, m), 5.36(1H, d, 5.4Hz), 5.49(1H, t, 5.0Hz), 5.95(1H, s), 7.4-7.6(3H, m), 8.21(2H, m), 8.49(1H, s), 13.17(1H, br s). FAB-MAS(mNBA):388(M+H)⁺

(実施例21)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン(例示化合物番号2-51)

実施例20で得られた化合物(44 mg, 0.114 mmol)を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン(1 ml)に溶解した。これに4,4'-ジメトキシトリチルクロライド(60 mg, 0.177 mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:メタノール=100:4)、無色油状の目的物(73 mg, 0.106 mmol, 93%)を得た。

【0230】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.46(1H, m), 1.49(3H, s), 2.06(1H, m), 2.59(1H, d, 8.6Hz), 3.36(1H, d, 11Hz), 3.39(1H, d, 11Hz), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 3.99(2H, m), 4.30(1H, d, 3.3Hz), 4.39(1H, m), 6.12(1H, s), 6.85(4H, m), 7.2-7.5(12H, m), 8.03(1H, s), 8.28(2H, m).

FAB-MAS(mNBA):573(M+H)⁺

(実施例22)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト(例示化合物番号2-236)

実施例21で得られた化合物(35 mg, 0.0507 mmol)を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(1 ml)に溶解し、テトラゾールN,N-ジイソプロピルアミン塩(17 mg)を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロアミダイト(32 μl, 0.1

mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:酢酸エチル=2:1)、白色固体の目的物(40 mg, 0.0445 mmol, 89%)を得た。

【0231】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.1-1.2(12H, m), 1.36(3H, s), 1.37(1H, m), 2.10(1H, m), 2.36(2H, m), 3.3-3.6(6H, m), 3.81(6H, m), 3.98(2H, m), 4.42(1H, m), 4.49(1H, m), 6.11(1H, s), 6.88(4H, m), 7.2-7.5(12H, m), 8.14(1H, s), 8.28(2H, m).

FAB-MAS(mNBA):890(M+H)⁺

(実施例23)

2'-O,4'-C-エチレン-5-メチルシチジン(例示化合物番号2-226)

実施例20で得られた化合物(11.6 mg, 0.030 mmol)を飽和アンモニア-メタノール溶液(2 ml)に溶解し、一晩置いた。溶媒を留去して、白色固体の目的物(8.5 mg, 0.03 mmol)を得た。

【0232】¹H-NMR(400MHz, d-DMSO): 1.20(1H, m), 1.82(3H, s), 1.97(1H, m), 3.49(1H, dd, 5 and 12Hz), 3.58(1H, dd, 5 and 12Hz), 3.85(2H, m), 5.23(1H, d, 5Hz), 5.32(1H, t, 5Hz), 5.84(1H, s), 6.7(1H, brs), 7.2(1H, br s), 8.08(1H, s).

FAB-MAS(mNBA):284(M+H)⁺ UV(λ_{max}): 279(pH7), 289(pH1), 279(pH13)

(実施例24)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン(例示化合物番号1-24)

参考例15で得られた化合物(約200 mg)を、ピリジン(2 ml)に溶解した。そこへ、1N水酸化ナトリウム(2 ml)を加え、室温で15分攪拌した。

【0233】反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール=50:1)、アモルファス状無色物質(20 mg, 0.036 mmol, 6%(2工程))を得た。

40

【0234】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.27(3H, s), 1.29(3H, s), 1.43(1H, dd, 3 and 13Hz), 2.28(1H, m), 2.59(1H, qui, 6.9Hz), 3.54(1H, d, 11Hz), 3.68(1H, d, 11Hz), 4.03(2H, m), 4.15(1H, d, 3.0Hz), 4.31(1H, d, 3.0Hz), 4.45(1H, d, 12), 4.56(1H, d, 12Hz), 4.61(1H, d, 12Hz), 4.63(1H, d, 12Hz), 6.18(1H, s), 7.2-7.4(10H, m), 8.19(1H, s), 11.93(1H, brs). FAB-MAS(mNBA):560(M+H)⁺

(実施例25)

2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン(例示化合物番号1-177)

50

実施例24で得られた化合物(10mg、0.018mmol)をメタノール(2ml)に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で5時間攪拌した。

【0235】反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール=10:2)、無色油状物質(5mg、0.013mmol、72%)を得た。

【0236】¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): 1.21(3H, s), 1.22(3H, s), 1.41(1H, dd, 4 and 13Hz), 2.18(1H, m), 2.69(1H, qui, 6.9Hz), 3.69(1H, d, 12Hz), 3.76(1H, d, 12Hz), 4.0(2H, m), 4.26(1H, d, 3.2Hz), 4.30(1H, d, 3.2Hz), 6.30(1H, s), 8.40(1H, s).

FAB-MAS(mNBA): 380(M+H)⁺

(実施例26)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン(例示化合物番号1-35)

実施例25で得られた化合物(5mg、0.013mmol)を無水ピリジンで共沸脱水後、窒素気流下、無水ピリジン(1ml)に溶解した。これに4,4'-ジメトキシトリチルクロライド(14mg、0.04mmol)を添加し、40℃で3時間攪拌した。反応溶液に少量のメタノールを加えた後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:メタノール=100:6)、無色固体状の目的物(4mg、0.0059mmol、45%)を得た。

【0237】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.26(3H, d, 1.4Hz), 1.28(3H, d, 1.4Hz), 1.66(1H, m), 2.15(1H, m), 2.59(1H, qui, 6.9Hz), 3.65(1H, m), 3.78(1H, m), 4.06(2H, m), 4.35(1H, m), 4.38(1H, d, 3.2Hz), 6.23(1H, s), 6.8(4H, m), 7.2-7.5(9H, m), 8.01(1H, s), 8.19(1H, brs). FAB-MAS(mNBA): 682(M+H)⁺

(実施例27)

5'-O-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチルグアノシン-3'-O-(2-シアノエチル N,N-ジイソプロピル)ホスホロアミダイト(例示化合物番号1-185)

実施例26で得られた化合物(4mg、0.0058mmol)を無水ピリジンで共沸脱水した後、窒素気流下、無水ジクロロメタン(0.5ml)に溶解し、テトラゾールN,N-ジイソプロピルアミン塩(5mg)を加えた。氷冷下、2-シアノエチルN,N,N',N'-テトライソプロピルホスホロアミダイト(9μl、0.03mmol)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し(ジクロロメタン:酢酸エチル=2:1)、白色固体の目的物(4mg)を

得た。

【0238】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 1.1-1.4(19H, m), 2.1(1H, m), 2.4(2H, m), 2.6(1H, m), 3.3-3.6(6H, m), 3.8(6H, s), 4.0-4.6(4H, m), 6.2(1H, s), 6.8(4H, m), 7.2-7.5(9H, m), 8.1(1H, s).

(実施例28)

2'-O,4'-C-エチレングアノシン(例示化合物番号1-5)

実施例25で得られた化合物(0.5mg)を、飽和アンモニア/メタノール溶液(0.5ml)に溶解し、60℃で5時間反応させた。

【0239】反応終了後、溶媒を減圧下留去し、白色粉末(0.4mg)を得た。

【0240】FAB-MAS(mNBA): 310(M+H)⁺ UV(λ_{max}): 255(pH7), 256(pH1), 258-266(pH13)

(実施例29)

(オリゴヌクレオチド類縁体の合成) 核酸合成機(バーキンエルマー社製 ABI model392 DNA/RNA synthesiser)を用い、1.0μmolスケールで行った。各合成サイクルにおける溶媒、試薬、ホスホロアミダイトの濃度は天然オリゴヌクレオチド合成の場合と同じであり、溶媒、試薬、天然型ヌクレオシドのホスホロアミダイトは全てPE Biosystems社製のものを用いた。3'-水酸基がCPG支持体に結合した5'-O-DMTr-チミジン(1.0μmol)のDMTr基をトリクロロ酢酸によって脱保護し、その5'-水酸基に天然ヌクレオチド合成用の4種の核酸塩基からなるアミダイト及び実施例9の化合物を用いて縮合反応を繰り返し行い、それぞれの配列の修飾オリゴヌクレオチド類縁体を合成した。合成サイクルは以下の通りである。合成サイクル

1) detritylation トリクロロ酢酸/ジクロロメタン; 35sec

2) coupling ホスホロアミダイト(約20eq)、テトラゾール/アセトニトリル; 25sec 又は 10min

3) capping 1-メチルイミダゾール/テトラヒドロフラン、無水酢酸/ピリジン/テトラヒドロフラン; 15sec

4) oxidation ヨウ素/水/ピリジン/テトラヒドロフラン; 15sec 上記において、サイクル2)は、実施例9の化合物を用いて反応を行う場合は、10分間反応を行い、その他のホスホロアミダイトを用いる場合は25秒間反応を行った。

【0241】目的配列を有するオリゴヌクレオチド類縁体を合成し、合成サイクルの1)までを行い5'-DMTr基を脱保護した後は、常法に従い、濃アンモニア水処理によってオリゴマーを支持体から切り出すとともに、リン酸基上の保護基のシアノエチル基をはずし、さらにアデニン、グアニン、シトシンのアミノ基の保護基の脱保護を行った。

【0242】得られたオリゴヌクレオチド類縁体は、逆相HPLC(HPLC: 島津製作所製LC-VP、カラム: 和光純薬

製Wakopak WS-DNA)で精製を行い目的のオリゴヌクレオチドを得た。

【0243】本合成法に従い、以下の配列：

5'-gcgttttttgct-3' (配列表の配列番号2)

で示される配列を有し、塩基番号4乃至9のチミジンの糖部分が2'-O, 4'-C-エチレンであるオリゴヌクレオチド類縁体(以下、「オリゴヌクレオチド

(1)」とする。)を得た。(収量0.23 μ mol (23% yield))

(参考例1)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシメチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース

窒素気流下、3,5-ジ-O-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース(2000mg、5.0mmol)を無水ジクロロメタン50mlに溶解し、-78℃に冷却した。そこへ、無水ピリジン(0.60ml、7.5mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1010mg、6.0mmol)を加え、40分間攪拌した。

【0244】反応終了後、反応液に、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約100ml)を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約100ml)、飽和食塩水(約100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色粉末(2520mg、4.73mmol、95%)を得、これをそのまま次の反応に用いた。

【0245】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.34(3H, s), 1.63(3H, s), 3.48(1H, d, 10Hz), 3.53(1H, d, 10Hz), 4.21(1H, d, 5.0Hz), 4.5(4H, m), 4.74(1H, d, 12Hz), 4.80(1H, d, 12Hz), 5.01(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 4.6Hz), 7.3(10H, m).

(参考例2)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-シアノメチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース

参考例1で得られた化合物(2520mg、4.73mmol)に、ジメチルスルホキシド(50ml)を加え、90℃で溶解した。室温に戻した後、シアニ化ナトリウム(463mg、9.46mmol)を加え、50℃で3時間攪拌した。

【0246】反応終了後、反応液に、水(約100ml)及び酢酸エチル(約100ml)を加え、分液し、有機層を飽和食塩水(約100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)、無色油状物質(1590mg、3.89mmol、82%)を得た。

【0247】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.34(3H, s), 1.62(3H, s), 2.88(1H, d, 17Hz), 3.15(1H, d, 17Hz), 3.50(1H, d, 10Hz), 3.58(1H, d, 10Hz), 4.08(1H, d,

5.1Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.56(1H, d, 12Hz), 4.57(1H, m), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 3.7Hz), 7.3(10H, m).

(参考例3)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ホルミルメチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース

窒素気流下、参考例2で得られた化合物(610mg、1.49mmol)を、ジクロロメタン(10ml)に溶解し、-78℃に冷却した。そこへ、1.5Mジイソブチルアルミニウムハイドライド/トルエン溶液(2ml、3.0mmol)をゆっくり滴下して、-78℃で1時間攪拌した。その後、室温に戻し、反応液にメタノール(5ml)を加えた、さらに、飽和塩化アンモニウム水溶液(約20ml)を加えて、30分攪拌した。

【0248】反応終了後、反応液に、酢酸エチル(約30ml)を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約30ml)、次いで、飽和食塩水(約30ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、これをそのまま次の反応に用いた。

(参考例4)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ヒドロキシエチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース

参考例3で得られた化合物(154mg、0.377mmol)を、エタノール5mlに溶解し、NaBH₄(7.6mg、0.2mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。

【0249】反応終了後、反応液に、酢酸エチル(約10ml)及び水(約10ml)を加え、分液し、有機層を飽和食塩水(約10ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0250】減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン：酢酸エチル=2：1)、無色油状物質(117mg、0.284mmol、75%)を得た。

【0251】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.33(3H, s), 1.66(3H, s), 1.78(1H, ddd, 4.0, 8.5, 15Hz), 2.51(1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31(1H, d, 10Hz), 3.54(1H, d, 10Hz), 3.80(2H, m), 4.13(1H, d, 5.3Hz), 4.43(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 4.65(1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77(1H, d, 12Hz), 5.77(1H, d, 4.0Hz), 7.3(10H, m).

FABMS(mNBA) : 415(M+H)⁺, [α]_D +57.4° (0.91, メタノール).

(参考例5)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ホルミル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロベントフラノース

窒素気流下、-78℃に冷却した無水ジクロロメタン(200ml)に、塩化オキサリル(6.02ml、69.0mmol)を加え、そこへ、無水ジクロロメタン

10

20

30

40

50

(100 ml) に溶解したジメチルスルホキシド (7.87 ml, 110 mmol) を滴下した。20分攪拌後、反応試薬液に無水ジクロロメタン (100 ml) に溶解した3,5-ジ-O-ベンジル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペンントフラノース (9210 mg, 23.02 mmol) を滴下し、さらに、30分攪拌した。さらにまた、トリエチルアミン (28 ml, 200 mmol) を加え、ゆっくり室温に戻した。反応液に水 (約300 ml) を加え、分液し、有機層を水 (約300 ml)、飽和食塩水 (約300 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1)、無色油状物質 (8310 mg, 20.88 mmol, 91%) を得た。

【0252】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.35 (3H, s), 1.60 (3H, s), 3.61 (1H, d, 11Hz), 3.68 (1H, d, 11Hz), 4.37 (1H, d, 4.4Hz), 4.46 (1H, d, 12Hz), 4.52 (1H, d, 12Hz), 4.59 (1H, d, 12Hz), 4.59 (1H, dd, 3.4, 4.4Hz), 4.71 (1H, d, 12Hz), 5.84 (1H, d, 3.4Hz), 7.3 (10H, m), 9.91 (1H, s). FABMS (mNBA) : 397 (M-H)⁺, 421 (M+Na)⁺, [α]_D +27.4° (0.51, メタノール).

(参考例6)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ビニル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペンントフラノース

窒素気流下、参考例5で得られた化合物 (8310 mg, 20.88 mmol) を無水テトラヒドロフラン (300 ml) に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、0.5M-テーベ試薬/トルエン溶液 (44 ml, 22 mmol) を滴下後、0℃で1時間攪拌した。

【0253】反応終了後、ジエチルエーテル (300 ml) を加えた後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) をゆっくり加えた。得られた析出物をセライトを用いて濾過し、濾取物をジエチルエーテル (約100 ml) で洗い、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をアルミナ (塩基性) クロマトグラフィーにより粗精製し (ジクロロメタン)、さらに、得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1、その後、5 : 1)、無色油状物質 (5600 mg, 14.14 mmol, 68%) を得た。

【0254】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.28 (3H, s), 1.52 (3H, s), 3.31 (1H, d, 11Hz), 3.34 (1H, d, 11Hz), 4.25 (1H, d, 4.9Hz), 4.40 (1H, d, 12Hz), 4.52 (1H, d, 12Hz), 4.57 (1H, dd, 3.9, 4.9Hz), 4.59 (1H, d, 12Hz), 4.76 (1H, d, 12Hz), 5.25 (1H, dd, 1.8, 11Hz), 5.52 (1H, dd, 1.8, 18Hz), 5.76 (1H, d, 3.9Hz), 6.20 (1H, dd, 11, 18Hz), 7.3 (10H, m). FABMS (mNBA) : 419 (M+Na)⁺.

(参考例7)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-ヒドロキシエチル-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペンントフラノース

窒素気流下、参考例6で得られた化合物 (5500 mg, 13.89 mmol) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、そこへ、0.5Mの9-BBN (9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン) /テトラヒドロフラン溶液 (80 ml, 40 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。

【0255】反応液に泡が出なくなるまで水を加えた後、3N水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。さらに、30%過酸化水素水 (30 ml) を、反応液が30乃至50℃になるようにゆっくり加え、その後30分攪拌した。

【0256】反応終了後、反応混合物に、飽和食塩水 (約200 ml) 及び酢酸エチル (約200 ml) を加え、分液し、有機層を中性リン酸バッファー (約200 ml)、次いで、飽和食塩水 (約200 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1、その後、1 : 1)、無色油状物質 (5370 mg, 12.97 mmol, 93%) を得た。

【0257】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.33 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.78 (1H, ddd, 4.0, 8.5, 15Hz), 2.51 (1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31 (1H, d, 10Hz), 3.54 (1H, d, 10Hz), 3.80 (2H, m), 4.13 (1H, d, 5.3Hz), 4.43 (1H, d, 12Hz), 4.52 (1H, d, 12Hz), 4.55 (1H, d, 12Hz), 4.65 (1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77 (1H, d, 12Hz), 5.77 (1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (10H, m). FABMS (mNBA) : 415 (M+H)⁺, [α]_D +57.4° (0.91, メタノール).

(参考例8)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンシルホニルオキシエチル)-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペンントフラノース

窒素気流下、トルエン共沸した参考例4で得られた化合物 (1035 mg, 2.5 mmol) を無水ジクロロメタン (35 ml) に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、トリエチルアミン (1.8 ml, 13 mmol)、ジメチルアミノピリジン (30 mg, 0.25 mmol)、塩化p-トルエンシルホニル (858 mg, 4.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。

【0258】反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約100 ml) を加え、分液し、有機層を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約100 ml)、飽和食塩水 (約100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0259】減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)、無色油状物質 (1340 mg, 2.6 mmol, 94%) を得た。

【0260】¹H-NMR (400MHz, DCl₃) : 1.33(3H, s), 1.49(3H, s), 1.99(1H, dt, 7.6 and 15 Hz), 2.47(3H, s), 2.60(1H, ddd, 5.7, 7.6, 15Hz), 3.28(1H, d, 10Hz), 3.45(1H, d, 10Hz), 4.11(1H, d, 5.3Hz), 4.32(2H, m), 4.42(1H, d, 12Hz), 4.50(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.62(1H, dd, 4.0, 5.2Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.74(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (12H, m), 7.78(2H, d, 8.3Hz). FAB-MAS(mNBA):569(M+H)⁺

(参考例9)

1,2-ジ-O-アセチル-3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンスルホニルオキシエチル)-α-D-エリスロペンントフラノース

参考例8で得られた化合物1340mg (2.36mmol)を酢酸15mlに溶解し、無水酢酸1.88ml (20mmol)、濃硫酸0.01mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷水60mlにあげ、さらに30分攪拌した。飽和食塩水(約100ml)、酢酸エチル(約100ml)を加え、有機層を中性リン酸バッファー、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム無水物で乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:酢酸エチル = 2:

1)、無色油状物質 1290mg (2.11mmol, 89%, α:β=1:5)を得た。

【0261】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : (β体) 1.86(3H, s), 2.05(3H, s), 2.08(1H, m), 2.18(1H, m), 2.42(3H, s), 3.30(1H, d, 10Hz), 3.33(1H, d, 10Hz), 4.23(1H, d, 5.1Hz), 4.24(2H, m), 4.42(2H, s), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 5.28(1H, d, 5.1Hz), 6.01(1H, s), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, d, 8.3Hz). FAB-MAS(mNBA):613(M+H)⁺

(参考例10)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホニルオキシエチル-5-メチルウリジン

窒素気流下、室温で参考例9で得られた化合物(650mg, 1.06mmol)を無水1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶解し、そこに、前記の文献(H. Vorbruggen, K. Kroliekiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981))に従って調製したトリメチルシリル化チミン(500mg、約2mmol)を加えた。さらに、そこへ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.36ml、2mmol)を滴下し、50℃で一時間攪拌した。

【0262】反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約50ml)を加え、セライトを用いてろ過し、濾液にジクロロメタン(約50ml)を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約50ml)、飽和食塩水(約50ml)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣

をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)、アモルファス状無色物質(432mg、0.64mmol、60%)を得た。

【0263】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 1.52(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, dt, 7.5 and 15Hz), 2.06(3H, s), 2.23(1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.42(3H, s), 3.38(1H, d, 10Hz), 3.67(1H, d, 10Hz), 4.17(2H, m), 4.36(1H, d, 6.0Hz), 4.41(1H, d, 12Hz), 4.44(1H, d, 12Hz), 4.48(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 5.39(1H, dd, 5.1 and 6.0Hz), 6.04(1H, d, 5.1Hz), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, dt, 1.8 and 8.3Hz), 8.18(1H, s). FAB-MAS(mNBA):679(M+H)⁺

(参考例11)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホニルオキシエチル-4-N-ベンゾイルシチジン

参考例9で得られた化合物(383mg、0.626mmol)を、無水1,2-ジクロロエタン(4ml)に溶解した。そこへ、前記の文献(H. Vorbruggen, K. Kroliekiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981))に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイルシチシン(300mg、約1.0mmol)を加え、0℃に冷却し、さらに、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.18ml、0.995mmol)を加え、その後、50℃で1時間攪拌した。反応液を、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(約10ml)を加えた。

【0264】反応終了後、反応混合物に塩化メチレン(約20ml)を加えて、攪拌し、析出した白色不溶物をセライトを用いて濾過した。得られた濾液から有機層を分離し、有機層を飽和食塩水(約20ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色アモルファス状物質(397mg、83%)を得た。

【0265】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.70(1H, br), 8.18(1H, d, 7.4Hz), 7.87(2H, d, 7.5Hz), 7.72(2H, d, 8.3Hz), 7.61-7.57(1H, m), 7.51-7.48(2H, m), 7.43-7.21(13H, m), 6.02(1H, d, 2.9Hz), 5.40(1H, dd, 5.8, 2.9Hz), 4.57(1H, d, 11Hz), 4.39(1H, d, 11Hz), 4.32-4.28(3H, m), 4.19-4.16(2H, m), 3.69(1H, d, 11Hz), 3.31(1H, d, 11Hz), 2.40(3H, s), 2.30-2.23(1H, m), 2.06(3H, s), 1.95-1.89(1H, m)

FAB-MAS(mNBA):768(M+H)⁺

(参考例12)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホニルオキシエチル-6-N-ベンゾイルアデノシン

窒素気流下、室温で、参考例9で得られた化合物(600mg、0.98mmol)を、無水1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶解し、そこに、前記の文献(H. Vorbruggen, K. Kroliekiewicz

cz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイルアデニン (500mg、約2mmol) を加えた。得られた反応液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.36ml、2mmol) を滴下後、50℃で4時間攪拌した。

【0266】反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約50ml) を加え、さらにジクロロメタン (約50ml) を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約50ml)、次いで、飽和食塩水 (約50ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=50:1)、アモルファス状無色物質 (405mg、0.51mmol, 52%) を得た。

【0267】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 2.0 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.32 (1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.40 (3H, s), 3.36 (1H, d, 10Hz), 3.58 (1H, d, 10Hz), 4.22 (2H, m), 4.39 (1H, d, 12Hz), 4.45 (1H, d, 12Hz), 4.47 (1H, d, 12Hz), 4.59 (1H, d, 12Hz), 4.62 (1H, d, 5.6Hz), 5.94 (1H, dd, 4.5 and 5.6Hz), 6.21 (1H, d, 4.5Hz), 7.2-7.3 (12H, m), 7.54 (2H, m), 7.62 (1H, dt, 1.2 and 6.2Hz), 7.72 (2H, d, 8.3Hz), 8.02 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.97 (1H, brs). FAB-MAS (mNBA): 792 (M+H)⁺

(参考例13)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエン
スルホニルオキシエチル-ウリジン

窒素気流下、室温で参考例9で得られた化合物 (200mg、0.327mmol) を無水1,2-ジクロロエタン (8ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolakiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ウラシル (200mg、約0.8mmol) を加えた。さらに、そこへ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.145ml、0.8mmol) を滴下し、70℃で一時間攪拌した。

【0268】反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約10ml) を加え、セライトを用いてろ過し、濾液にジクロロメタン (約10ml) を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:2)、油状無色物質 (199mg、0.299mmol, 92%) を得た。

【0269】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.94 (1H, dt, 7.4 and 15Hz), 2.07 (3H, s), 2.23 (1H, dt, 5.9 and 15Hz),

2.43 (3H, s), 3.36 (1H, d, 10Hz), 3.65 (1H, d, 10Hz), 4.17 (2H, dd, 6 and 7Hz), 4.31 (1H, d, 5.9Hz), 4.38 (1H, d, 11Hz), 4.39 (1H, d, 11Hz), 4.40 (1H, d, 11Hz), 4.58 (1H, d, 11Hz), 5.29 (1H, dd, 2.4 and 8.2Hz), 5.33 (1H, dd, 4.5 and 6Hz), 6.00 (1H, d, 4.5Hz), 7.2-7.4 (12H, m), 7.61 (1H, d, 8.2Hz), 7.74 (1H, d, 8.3Hz), 8.14 (1H, brs).

FAB-MAS (mNBA): 665 (M+H)⁺

(参考例14)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエン
スルホニルオキシエチル-4-N-ベンゾイル-5-メチルシ
チジン

参考例9で得られた化合物 (400mg、0.653mmol) を、無水1,2-ジクロロエタン (6ml) に溶解した。そこへ、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolakiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイル5-メチルシチジン (約400mg、約1.2mmol) を加え、0℃に冷却し、さらに、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (180μl、1.0mmol) を加え、その後、50℃で1時間攪拌した。反応液を、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (約5ml) を加えた。

【0270】反応終了後、反応混合物に塩化メチレン (約10ml) を加えて、攪拌し、析出した白色不溶物をセライトを用いて濾過した。得られた濾液から有機層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色アモルファス状物質 (320mg、0.409mmol, 63%) を得た。

【0271】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.68 (3H, s), 1.95 (1H, dt, 7.3 and 15Hz), 2.07 (3H, s), 2.25 (1H, dt, 6 and 15Hz), 2.43 (3H, s), 3.40 (1H, d, 10Hz), 3.71 (1H, d, 10Hz), 4.18 (2H, m), 4.37 (1H, d, 5.8Hz), 4.42 (1H, d, 12Hz), 4.46 (1H, d, 12Hz), 4.51 (1H, d, 12Hz), 4.61 (1H, d, 12Hz), 5.42 (1H, dd, 4.9 and 5.8Hz), 6.07 (1H, d, 4.9Hz), 7.2-7.6 (17H, m), 7.74 (2H, d, 8.3Hz), 8.28 (2H, d, 7.0Hz). FAB-MAS (mNBA): 782 (M+H)⁺

(参考例15)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエン
スルホニルオキシエチル-2-N-イソブチリルグアノシン

窒素気流下、室温で、参考例9で得られた化合物 (400mg、0.65mmol) を、無水1,2-ジクロロエタン (10ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolakiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化イソブチリルグアノシン (約650mg、約1.5mmol) を加えた。得られた反応液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.2ml、

1.2mmol)を滴下後、50℃で4時間攪拌した。

【0272】反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約5ml)を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、そのままこれを次の反応に用いた。

(試験例1)

(T_m測定試験)最終濃度をそれぞれ、NaCl 100mM、リン酸ナトリウム緩衝液(pH7.2)10mM、オリゴヌクレオチド(1)4μM、その相補鎖(配

列: 5'-agcaaaaaacgc-3' (配列表の配列番号1)

で示される配列を有する相補型DNA(以下、「オリゴヌクレオチド(2)」とする。)又は配列:

5'-agcaaaaaacgc-3' (配列表の配列番号1)

で示される配列を有する相補型RNA(以下、「オリゴヌクレオチド(3)」とする。)4μMとしたサンプル溶液(1000μL)を沸騰水中に浴し、約2時間をかけてゆっくり室温まで冷却した。サンプル溶液を、分光光度計(島津 UV-3100PC)を用いて加温測定した。サンプル

*した循環水によりセル(セル厚1.0cm、円筒ジャケット型)内を加温し、温度はデジタル温度計(SATO SK1250MC)を使用してモニターした。温度は20℃から95℃まで上昇させ、1℃間隔で260nm付近の吸収極大波長における紫外吸収強度を測定した。コントロールとしてオリゴヌクレオチド(1)(実施例29の化合物)と同じ配列:

5'-gcgttttttgct-3' (配列表の配列番号2)

で示される配列を有する天然型DNA(以下、「オリゴヌクレオチド(4)」とする。)を用い、同様の操作を行った。

【0273】1℃あたりの変化量が最大になる温度をT_m(融解温度)とし、この温度でオリゴヌクレオチド類縁体の相補鎖形性能を評価した。以下に、オリゴヌクレオチド(4)(天然型DNA)及びオリゴヌクレオチド(1)(実施例29の化合物)のオリゴヌクレオチド(2)(相補型DNA)及びオリゴヌクレオチド(3)(相補型RNA)に対するT_m測定結果を示す。

【0274】

【表3】

化合物	T _m (℃)	
	オリゴヌクレオチド(2)	オリゴヌクレオチド(3)
オリゴヌクレオチド(4)	48	44
オリゴヌクレオチド(1)	61	75

上記より明らかなように、本発明のオリゴヌクレオチド類縁体は、天然型DNAと比べて顕著にT_mが高く、高い相補鎖形性能を示した。

(試験例2)

(ヌクレアーゼ酵素耐性の測定)15分間37℃に保ったオリゴヌクレオチドのバッファー溶液にエキソヌクレアーゼ若しくはエンドヌクレアーゼを混合する。混合液を37℃に保ち、一定時間後、混合液の一部を取り、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を加え、100℃で2分間加熱することにより、反応を停止させる。混合液中のオリゴヌクレオチドの残量を逆相高速液体カラムクロマトグラフィーで定量し、ヌクレアーゼ存在下でのオリゴヌクレオチド量の経時変化を測定する。

【0275】本発明のオリゴヌクレオチド類縁体は顕著※

※なヌクレアーゼ耐性を示す。

【0276】

【発明の効果】本発明の新規なヌクレオチド類縁体及びヌクレオシド類縁体は、安定で優れたアンチセンス若しくはアンチジーン医薬、特定遺伝子の検出薬(プローブ)又は増幅開始の為にプライマー及びその製造中間体として有用である。

【0277】

【配列表フリーテキスト】

配列番号1: T_m値測定用の合成オリゴヌクレオチド

配列番号2: T_m値測定用の合成オリゴヌクレオチド

【0278】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

- <110> Sankyo Company, Limited
- <120> Novel Nucleoside and Nucleotide Derivatives
- <130> 99172SL
- <140>
- <141>
- <150> JP HEI11-33863
- <151> 1999-02-12

89

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthesized
oligonucleotide for testing Tm value

<400> 1

agcaaaaaac gc

12

<210> 2

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthesized
oligonucleotide for testing Tm value

<400> 2

gcgttttttg ct

12

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テマコード* (参考)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/12

35/00

35/00

C 1 2 N 15/09

Z N A

C 1 2 N 15/09

Z N A A